|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | RB-004,B01948 |
| **МНН:** | Эноксапарин натрия |
| **Торговое название** | Р-ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ |
| **Лекарственная форма:** | Раствор для инъекций |
| **Показание:** | Профилактика венозных тромбозов и эмболий, лечение тромбоза глубоких вен, профилактика тромбообразования во время гемодиализа, лечение острого коронарного синдрома |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CB01948124 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 14 июня 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | Никольская Мария Викторовна,  Руководитель отдела медицинской документации ДДКР МД АО «Р-Фарм»  Адрес: Ленинский проспект, д.111, к.1, Москва 119421, Российская Федерация  Тел.: +7 (495) 956-79-37,  моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.[nikolskaya@rpharm.ru](mailto:nikolskaya@rpharm.ru) |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc104910941)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc104910942)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc104910943)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc104910944)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc104910945)

[1. ВВЕДЕНИЕ 13](#_Toc104910946)

[1.1. Химическое название 13](#_Toc104910947)

[1.2. Международное непатентованное название 13](#_Toc104910948)

[1.3. Торговое название 13](#_Toc104910949)

[1.4. Активные ингредиенты 13](#_Toc104910950)

[1.5. Фармакологическая группа 13](#_Toc104910951)

[1.6. Код по АТХ 13](#_Toc104910952)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 14](#_Toc104910953)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 14](#_Toc104910954)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 17](#_Toc104910955)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 19](#_Toc104910956)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 21](#_Toc104910957)

[Список литературы 21](#_Toc104910958)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 24](#_Toc104910959)

[Введение и резюме 24](#_Toc104910960)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 25](#_Toc104910961)

[2.1.1. Химическая формула 25](#_Toc104910962)

[2.1.2. Структурная формула 25](#_Toc104910963)

[2.1.3. Молекулярная масса 26](#_Toc104910964)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 26](#_Toc104910965)

[2.1.4.1. Подтверждение подлинности эноксапарина натрия методом ИК-спектрометрии 29](#_Toc104910966)

[2.1.4.2. Сравнительный анализ УФ-спектров 33](#_Toc104910967)

[2.1.4.3. Сравнительный анализ спектров и определение содержания моносахаридов и дисахаридов методом ЯМР 36](#_Toc104910968)

[2.1.4.4. Сравнительный анализ структуры: определение содержания дисахаридов и олигосахаридов методом ВЭЖХ-МС 39](#_Toc104910969)

[2.1.4.5. Сравнительный анализ средней молекулярной массы эноксапарина натрия и определение молекулярно-массового распределения цепей в препаратах 44](#_Toc104910970)

[2.1.4.6. Сравнительный анализ pH потенциометрическим методом 47](#_Toc104910971)

[2.1.4.7. Сравнительный анализ содержания сульфатов методом ионной хроматографии 47](#_Toc104910972)

[2.1.4.8. Сравнительный анализ связывания препаратов с PF4 49](#_Toc104910973)

[2.1.4.9. Сравнительный анализ анти-Xа активности *in vitro* ферментативным методом 52](#_Toc104910974)

[2.1.4.10. Сравнительный анализ анти-IIа активности *in vitro* ферментативным методом 53](#_Toc104910975)

[2.1.4.11. Сравнительный анализ АЧТВ *in vitro* коагулометрическим методом 56](#_Toc104910976)

[Методом определения АЧТВ установлено влияние препаратов RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) и Клексан® («Санофи-Авентис», Франция) на время свертывания плазмы крови. Средние времена свертывания плазмы со всеми разведениями шести серий препарата RB-004 в тесте с определением АЧТВ попадают в диапазон, рассчитанный по критерию Мref±3\*SDref для пяти серий препарата Клексан®, что свидетельствует о высокой степени сопоставимости исследованных препаратов. 58](#_Toc104910977)

[2.1.4.12. Сравнительный анализ времени свертывания *in vitro* коагулометрическим методом ГепТест 59](#_Toc104910978)

[2.2. Лекарственная форма 77](#_Toc104910979)

[2.2.1. Название лекарственной формы 77](#_Toc104910980)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 77](#_Toc104910981)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 77](#_Toc104910982)

[2.2.4 Форма выпуска 78](#_Toc104910983)

[2.3 Правила хранения и обращения 78](#_Toc104910984)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 78](#_Toc104910985)

[2.3.2. Срок годности 78](#_Toc104910986)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 78](#_Toc104910987)

[Список литературы 78](#_Toc104910988)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 80](#_Toc104910989)

[Введение и резюме 80](#_Toc104910990)

[3.1. Литературные данные о доклинических исследованиях оригинального препарата эноксапарина натрия 82](#_Toc104910991)

[3.1.1. Доклиническая фармакология 82](#_Toc104910992)

[3.1.1.1. Механизм действия 82](#_Toc104910993)

[3.1.1.2. Доклиническая фармакодинамика 83](#_Toc104910994)

[3.1.1.3. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 85](#_Toc104910995)

[3.1.2. Доклиническая фармакокинетика 85](#_Toc104910996)

[3.1.3. Токсикологические исследования 87](#_Toc104910997)

[3.1.3.1. Токсичность при однократном введении 87](#_Toc104910998)

[3.1.3.2. Токсичность при многократном введении 88](#_Toc104910999)

[3.1.3.3. Генотоксичность 90](#_Toc104911000)

[3.1.3.4. Канцерогенность 90](#_Toc104911001)

[3.1.3.5. Репродуктивная токсичность и эмбриотоксичность 90](#_Toc104911002)

[3.1.3.6. Местно-раздражающее действие и сенсибилизация 92](#_Toc104911003)

[3.2. Доклинические исследования препарата RB-004 92](#_Toc104911004)

[3.2.1. Исследование содержания гистамина 93](#_Toc104911005)

[3.2.2. Доклиническая фармакодинамика *in vivo* на модели тромбоза 93](#_Toc104911006)

[3.2.3. Доклиническая фармакодинамика/фармакокинетика *in vivo* 95](#_Toc104911007)

[3.2.4. Токсичность при многократном введении 98](#_Toc104911008)

[Список литературы 99](#_Toc104911009)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 101](#_Toc104911010)

[Введение и резюме 101](#_Toc104911011)

[4.1. Фармакокинетика у человека 102](#_Toc104911012)

[4.1.1. Всасывание 102](#_Toc104911013)

[4.1.2. Распределение 104](#_Toc104911014)

[4.1.3. Метаболизм 104](#_Toc104911015)

[4.1.4. Выведение 104](#_Toc104911016)

[4.1.5. Линейность фармакокинетики 104](#_Toc104911017)

[4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов 104](#_Toc104911018)

[4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 105](#_Toc104911019)

[4.2. Фармакодинамика у человека 105](#_Toc104911020)

[4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 106](#_Toc104911021)

[4.3. Безопасность и эффективность 106](#_Toc104911022)

[4.3.1. Клиническая эффективность 106](#_Toc104911023)

[4.3.1.1. Профилактика венозной тромбоэмболии при хирургических вмешательствах у пациентов умеренного и высокого риска 107](#_Toc104911024)

[4.3.1.2. Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний 114](#_Toc104911025)

[4.3.1.3. Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии 116](#_Toc104911026)

[4.3.1.4. Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа 121](#_Toc104911027)

[4.3.1.5. Профилактика ишемических осложнений при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъема сегмента ST 121](#_Toc104911028)

[4.3.1.6. Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) 126](#_Toc104911029)

[4.3.2. Клиническая безопасность 133](#_Toc104911030)

[4.3.2.1. Нежелательные явления в регистрационных исследованиях эноксапарина натрия 134](#_Toc104911031)

[4.3.3.2. Степень воздействия на пациентов 143](#_Toc104911032)

[4.3.3.3. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес 144](#_Toc104911033)

[4.3.3.4. Лабораторные отклонения 144](#_Toc104911034)

[4.3.3.5. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями 144](#_Toc104911035)

[4.3.3.6. Пострегистрационный опыт применения 145](#_Toc104911036)

[Список литературы 145](#_Toc104911037)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 147](#_Toc104911038)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 147](#_Toc104911039)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 148](#_Toc104911040)

[5.3. Инструкции для исследователя 154](#_Toc104911041)

[5.3.1. Показания к применению 154](#_Toc104911042)

[5.3.2. Противопоказания 155](#_Toc104911043)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 155](#_Toc104911044)

[5.3.4. Способ применения и дозы 156](#_Toc104911045)

[5.3.5. Побочное действие 164](#_Toc104911046)

[5.3.6. Передозировка 167](#_Toc104911047)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 167](#_Toc104911048)

[5.3.8. Особые указания 168](#_Toc104911049)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 172](#_Toc104911050)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 173](#_Toc104911051)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 14 июня 2022 г. Брошюры исследователя по препарату RB-004 (B01948) (МНН: эноксапарин натрия), раствор для инъекций, 10000 МЕ анти-Ха/мл (производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Клексан® (МНН: эноксапарин натрия), раствор для инъекций, 10000 МЕ анти-Ха/мл (производитель: Санофи Винтроп Индустрия, Франция, ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия; владелец РУ: Санофи-Авентис Франс, Франция).

**Заявляемые показания:**

* Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах у пациентов умеренного и высокого риска, особенно при ортопедических и общехирургических вмешательствах, включая онкологические.
* Профилактика венозных тромбозов и эмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс NYHA), дыхательную недостаточность, а также при тяжелых инфекциях и ревматических заболеваниях при повышенном риске венозного тромбообразования.
* Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии, кроме случаев тромбоэмболии легочной артерии, требующих тромболитической терапии или хирургического вмешательства.
* Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.
* Острый коронарный синдром:
* Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST в сочетании с пероральным приемом ацетилсалициловой кислоты.
* Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| Amax | Максимальная активность против фактора Ха в плазме крови |
| AUC | Area Under the Curve, площадь под кривой, суммарная концентрация лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения |
| AUC0-∞ | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», рассчитанная от нуля до бесконечности |
| AUC0-t | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нуля до последнего отбора крови при котором концентрация препарата равна или выше нижнего предела количественного определения |
| AUEC | Площадь под фармакокинетической кривой эффекта |
| Сmax | Максимальная концентрация в плазме крови |
| FDA | Food and Drug Administration, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| LD50 | 50% lethal dose, среднелетальная доза |
| NSTEMI | Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST |
| STEMI | ST-Elevation Myocardial Infarction, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST |
| T1/2 | Период полувыведения |
| TFPI | Tissue factor pathway inhibitor, ингибитор пути тканевого фактора |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| vWF | Фактор фон Виллебранда |
| АВК | Антагонисты витамина К |
| АДФ | Аденозиндифосфорная кислота |
| АЛТ | Аланинаминотрасфераза |
| АО | Акционерное общество |
| АСК | Ацетилсалициловая кислота |
| АСТ | Аспартатаминотрансмфераза |
| АТ III | Антитромбин III |
| АФС | Активная фармацевтическая субстанция |
| АЧТВ | Активированное частичное тромбопластиновое время |
| ВОЗ | Всемирная Организация Здравоохранения |
| ВТЭ | Венозная тромбоэмболия |
| ВТЭО | Венозное тромбоэмболическое осложнение |
| ВЭЖХ | Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии |
| ВЭЖХ-МС | Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией |
| ГИТ | Гепарин-индуцированная тромбоцитопения |
| ДДКР | Департамент доклинической разработки |
| ИМ | Инфаркт миокарда |
| ИМП | Инструкция по медицинскому применению |
| кг | Килограмм |
| ЛДГ | Лактатдегидрогеназа |
| ЛCР | Лекарственное средство |
| М | Моль/л |
| м | Метр |
| мг | Миллиграмм |
| Минздрав России | Министерство здравоохранения Российской Федерации |
| мкг | Микрограмм |
| мл | Миллилитр |
| МНН | Международное непатентованное название |
| МНО | Международное Нормализованное Отношение |
| МС НМГ | Международный стандарт низкомолекулярного гепарина |
| НМГ | Низкомолекулярный гепарин |
| НПВП | Нестероидные противовоспалительные препараты |
| НР/СНР | Нежелательная/серьезная нежелательная реакция |
| НФГ | Нефракционированный гепарин |
| НЯ/СНЯ | Нежелательное/серьезное нежелательное явление |
| ОКС | Острый коронарный синдром |
| ПВ | Протромбиновое время |
| РФ | Российская Федерация |
| СО | Стандартное отклонение |
| СТО | Стандартный образец |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТГВ | Тромбоз глубоких вен |
| ТВ | Тромбиновое время |
| ТЭЛА | Тромбоэмболия легочной артерии |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| ч | Час |
| ЧКВ | Чрезкожное коронарное вмешательство |
| ЩФ | Щелочная фосфатаза |
| ЭКГ | Электрокардиография |
| ЯМР | Ядерно-магнитный резонанс |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

Не применимо. Данная версия документа является первой.

# РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания стали ведущей причиной смерти, из которых 80% отмечаются в странах с низким и средним уровнем доходов. По оценкам, тромбоэмболические состояния были причиной каждой четвертой смерти во всем мире в 2010 году [1]. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и связанная с ним тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляют серьезную проблему современного здравоохранения. ТГВ — патологическое состояние, характеризующиеся образованием тромбов в глубоких венах, чаще всего нижних конечностей. Данное заболевание встречается у 10-20 % населения [2]. При отсутствии лечения ТГВ приводит к развитию ТЭЛА, жизнеугрожающей сердечно-сосудистой патологии. В целом ряде случаев ТГВ и ТЭЛА развиваются после выписки из стационара и являются одной из главных причин послеоперационной летальности (5% после общехирургических и 24% после ортопедических вмешательств), часто приводят к инвалидизации пациентов, существенно повышают стоимость лечения, требуют дополнительных расходов на реабилитацию и уход. ТГВ – одно из серьезных осложнений у пациентов, находящихся на постельном режиме. Фактором, предрасполагающим к тромбозу глубоких вен в этом случае, является индуцированное состояние гиперкоагуляции или венозного застоя. В связи с этим важнейшей задачей следует признать профилактику ТГВ и его осложнений [3]. Острые коронарные синдромы (ОКС), в том числе нестабильная стенокардия (НС) и инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST или без него, представляют собой угрожающие жизни заболевания. Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без зубца Q — это клинические синдромы, которые имеют много общих патофизиологических и клинических особенностей. Ежегодная заболеваемость ОКС в среднем составляет 3 случая на 1000 населения, однако отмечается значительное различие между странами [9].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что антикоагулянты являются важным классом препаратов, использующимся при различных нозологиях, в механизме развития которых лежит процесс тромбообразования, и в целях профилактики тромбоэмболических осложнений при хирургических вмешательствах. Разработка усовершенствованных препаратов необходима для повышения эффективности и улучшения профиля безопасности существующей терапии.

Еще десятилетие назад нефракционированный гепарин (НФГ) был единственным основным препаратом, используемым по перечисленным показаниям. Однако при его применении существует необходимость тщательного контроля дозы, что подразумевает регулярную оценку состояния системы свертывания крови, а также присутствует риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). Важным этапом в развитии атитромботических средств стала разработка низкомолекулярных гепаринов (НМГ), которые характеризуются не меньшей эффективностью, но значительно более благоприятным профилем безопасности в сравнении с НФГ.

Эноксапарина натрия является одним из представителей класса НМГ и обладает прямым антикоагуляционным действием, анти-Ха и анти-IIa активностью, непосредственно влияет на находящиеся в крови факторы свертывания. Он состоит из сложного набора олигосахаридов, которые еще полностью не охарактеризованы. Большинство компонентов имеют структуру 4-энопиранозоуроната на невосстанавливающем конце цепи, около 20% (диапазон от 15% до 25%) содержат 1,6-ангидропроизводное на восстанавливающем конце цепи. Средняя молекулярная масса составляет около 4500 Да.

Эноксапарин натрия оказывает антитромботическое действие. Он проявляет высокую способность к связыванию с белком плазмы крови антитромбином III (АТ III). Это связывание приводит к ускоренному ингибированию фактора Ха, чем и обусловлен высокий антитромботический потенциал эноксапарина натрия. В меньшей степени, это связывание вызывает ингибирование фактора IIa, что приводит к высокому соотношению активности анти-Ха к активности анти-IIa (примерно 4,0 в исследованиях *in vitro*) по сравнению с нефракционированным гепарином, для которого это соотношение равно единице.

Согласно рекомендациям ВОЗ и европейским протоколам профилактики и лечения заболеваний, механизм развития которых связан с тромбообразованием, эноксапарин натрия является золотым стандартом НМГ, применяющихся в этих целях.

АО «Р-Фарм» разработан лекарственный препарат Р-ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ (внутренний код - RB-004), раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл, который представляет собой биоаналог оригинального препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция). Лекарственный препарат RB-004 производится на площадке АО «Р-фарм», Россия, расположенной в г. Ярославль – «Ярославский завод готовых лекарственных форм и биотехнологических субстанций».

С целью доказательства биоподобия (биоаналогичности) был проведен необходимый комплекс исследований аналитической сопоставимости (сравнительных физико-химических и биологических исследований), а также сравнительные доклинические исследования *in vivo*. Программа данных исследований была разработана на основании имеющийся литературы об исследованиях сопоставимости и доклинических исследованиях биоаналогов НМГ и с учетом международных регуляторных требований (ЕАЭС, EMA, FDA) к таким исследованиям, прежде всего, Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

На текущий момент проведено полноценной исследование аналитической сопоставимости препарата RB-004 в сравнении с референтным препаратом Клексан®, которое включало серию сравнительных исследований с использованием 12 физико-химических и биологических ортогональных методов. Серии препаратов для исследования сопоставимости были выбраны с использованием международных рекомендаций к изучению сопоставимости биоаналогов (ЕАЭС, ЕМА и FDA) и включают серии, имеющий разный срок годности: 3 серии биоаналога RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия), наработанного на субстанции Хубэй Энорэй Биофармасьютикал Ко.Лтд., Китай (АФС 1), 3 серии биоаналога RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия наработанного на субстанции Хэбэй Чаншань Биокемикал Фармасьютикал Ко., Лтд, Китай (АФС 2). В результате проведенного исследования установлена высокая степень сопоставимости препарата RB-004 и Клексан® по таким количественным показателям, как средняя молекулярная масса и молекулярно-массовое распределение, содержание свободных сульфатов, анти-Xa и анти-IIa активности, время свертывания крови методами определения АЧТВ и ГепТест. Установлено, что структура субстанции биоаналогичного препарата соответствует структуре субстанции референтного препарата. Методами ЯМР и ВЭЖХ-МС выявлены незначительные отличия в структуре эноксапарина натрия, входящего в состав препаратов, связаны с вариабельностью состава исходного гепарина, используемого для получения субстанций, а также с технологией получения НМГ. Их влияние на биологическую активность минимально ввиду как малой значимости для связывания с факторм Ха, так и низкого веса данных элементов в структуре эноксапарина натрия.

Содержание фрагментов антитромбин III-связывающего участка полимерной цепи эноксапарина в препарате RB-004, также оказалось сопоставимым с таковым в препарате Клексан®, что позволило предположить отсутствие каких-либо отличий в фармакологических свойствах между исследуемым и референтным препаратом, что и было показано в исследовании анти-Xa и анти-IIa активности препаратов, а также в функциональных коагулометрических тестах АЧТВ и ГепТест. Таким образом, следует ожидать, что препарат RB-004 будет также иметь эквивалентную препарату Клексан® *in vivo* активность и одинаковую эффективность при клиническом применении.

Параметры связывания RB-004 с PF4 (дзета-потенциал и размер комплексов с PF4), как индикатор потенциала иммуногенности и развития ГИТ на фоне приема препарата, не указывают на более высокий риск иммуногенности в сравнении с референтным препаратом Клексан®.

Подводя итог, можно заключить, что по основным показателям подтверждена сопоставимость препарата RB-004 (Р-ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ), раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл (АО «Р-Фарм», Россия) и препарата Клексан®, раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл (Санофи-Авентис Франс, Франция). Выявленные отличия незначительны, и связаны с вариабельностью состава исходного гепарина, используемого для получения субстанций, входящих в состав препаратов .

Программа сравнительных доклинических исследований включала: фармакодинамические исследования *in vitro* (исследование содержания гистамина на подвздошной кишке морской свинки), фармакодинамические исследования *in vivo* (исследование фармакологической активности на модели венозного и артериального тромбоза у крыс), фармакокинетические/фармакодинамические исследования (оценка анти-Xa и анти-IIa активности, а также оценка степени высвобождения ингибитора пути тканевого фактора, АЧТВ у крыс), а также токсикологические исследования (изучение хронической токсичности с оценкой местно-раздражающего действия у крыс при введении препарата в течение 2-х недель, с последующим наблюдением в течение 2-х недель).

В проведённых сравнительных доклинических исследованиях была подтверждена эквивалентность фармакокинетических, фармакодинамических и токсикологических свойств исследуемого препарата RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция). В исследовании фармакологической активности препаратов RB-004 (активная фармацевтическая субстанция 1- АФС1 и АФС2) и Клексан ® на модели артериального и венозного тромбоза у крыс было показано, что исследуемый препарат RB-004 (АФС1 и АФС2) и препарат сравнения Клексан ® обладают аналогичной антитромботической активностью и эффективно препятствуют тромбообразованию. Исследование параметров фармакодинамики/фармакокинетики после однократного подкожного введения препаратов RB-004 (АФС1 и АФС2) и Клексан ® крысам продемонстрировало отсутствие статистически значимых отличий по следующим параметрам активности препаратов: анти-Ха- и анти-IIa-активности, активации ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) и динамике АЧТВ. Также показано, что ни исследуемый препарат RB-004 (АФС1 и АФС2), ни препарат сравнения Клексан® не содержат гистамин. Исследование хронической токсичности препаратов RB-004 (АФС1 и АФС2) и Клексан ®, в рамках которого препарат вводили крысам подкожно в течение 14 дней с периодом последующего восстановления 14 дней, не выявило признаков хронической токсичности исследуемых препаратов, а также наличия у них местно-раздражающего действия. Согласно полученным результатам, при подкожном введении препаратов, гематологические показатели, биохимия, миелограмма, показатели мочи, ЭКГ, поведенческие реакции опытных групп не отличались от контрольных. Отклонений в структуре внутренних органов крыс при некропсии не выявлено.

Учитывая показанную эквивалентность свойств согласно сравнительным аналитическим и доклиническим исследованиям биоаналога RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция), ожидается, что их доклинические свойства и клинические эффекты препаратов также будут эквивалентны. В связи с этим, представляется возможной экстраполяция на RB-004 доклинических и клинических данных, полученных для оригинального препарата Клексан ®. Кроме того, препарат RB-004 может быть рекомендован для проведения клинических исследований, с целью осуществления его последующей регистрации.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

RB-004 (внутренний код препарат – B01948) (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой биоаналогичный препарат одного из низкомолекулярных гепаринов – эноксапарина натрия, оригинальный препарат – Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция).

Биоаналогичный (биоаналог) лекарственный препарат - биологический лекарственный препарат, содержащий версию активной фармацевтической субстанции зарегистрированного оригинального (референтного) лекарственного препарата. Биоаналогичный лекарственный препарат должен быть сопоставим с оригинальным (референтным) лекарственным препаратом по физико-химическим и биологическим характеристикам, что подтверждено с помощью всесторонних исследований сопоставимости. Основной принцип программы разработки биоаналога заключается в поэтапном установлении сопоставимости между биоаналогом и оригинальным (референтным) лекарственными препаратами начиная с физико-химических и биологических методов, и заканчивая клиническими исследованиями, с целью обеспечения применимости ранее установленных данных по безопасности и эффективности оригинального (референтного) лекарственного препарата.

## 1.1. Химическое название

Натриевая соль деполимеризованного гепарина с молекулярной массой от 3800 до 5000 Да.

## 1.2. Международное непатентованное название

Эноксапарин натрия.

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – Р-ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ

Внутренне наименование продукта - RB-004

Внутренний код продукта – B01948

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество – эноксапарин натрия.

## 1.5. Фармакологическая группа

Антикоагулянтное средство прямого действия.

## 1.6. Код по АТХ

B01AB05

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Сердечно-сосудистые заболевания стали ведущей причиной смерти, из которых 80% отмечаются в странах с низким и средним уровнем доходов. По оценкам, тромбоэмболические состояния, в частности тромбоз как общий основной механизм инфаркта миокарда, ишемического инсульта и венозной тромбоэмболии (ВТЭ), были причиной каждой четвертой смерти во всем мире в 2010 году, по сравнению с 1 из 5 смертей в 1990 г [1]. ВТЭ влечет за собой образование сгустков крови в венах, чаще всего в глубоких венах голени и бедра, хотя ≤10% сгустков может образовываться в верхних конечностях. Легочные эмболы - это тромбы, которые мигрируют в легкие и могут быть проявлением болезни, ведущему к фатальному исходу.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и связанная с ним тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляют серьезную проблему современного здравоохранения. ТГВ — патологическое состояние, характеризующиеся образованием тромбов в глубоких венах, чаще всего нижних конечностей. Данное заболевание встречается у 10-20 % населения [2]. Распространённость составляет от 50 до 160 случаев на 100 000 населения. При отсутствии лечения ТГВ приводит к развитию ТЭЛА, жизнеугрожающей сердечно-сосудистой патологии. Точные статистические данные о частоте ТЭЛА в настоящее время отсутствуют. Предполагается, что ее распространенность достигает 1 случая на тысячу населения в год [2]. В США ТЭЛА наблюдают примерно у 650 000 человек, она является причиной 350 000 смертей в год. ТЭЛА чаще возникает у пожилых людей (частота растет с возрастом и составляет менее 5 случаев на 100 000 человек у детей до 15 лет и 500 случаев на 100 000 человек в возрасте 80 лет).

ТГВ и ТЭЛА в хирургической практике (в совокупности, тромбоэмболические осложнения) – это общепризнанные, клинически важные и потенциально разрушительные осложнения, которые могут возникнуть после серьезных хирургических вмешательств, определяемых как любое хирургическое вмешательство, которое сопряжено с более чем минимальным риском, проводится в операционной и требует специальной подготовки. представляют серьезную проблему современного здравоохранения [3].

Поскольку тромбоз нижних конечностей, так и ТЭЛА разной этиологии, связаны с образованием тромбов, профилактика тромбообразования является одним из основных направлений как лечения острых тромбозов, так и профилактики их возникновения после хирургических вмешательств. Хотя большинство хирургических процедур сопряжено с некоторым риском тромбоэмболических осложнений, этот риск значительно варьируется в зависимости от хирургических процедур и среди отдельных групп пациентов. Хирургические процедуры, несущие наивысший риск развития послеоперационных тромбоэмболических осложнений, включают протезирование тазобедренного и коленного суставов, инвазивные нейрохирургические процедуры и операции на органах, имеющих обширную сосудистую сетку. Факторы повышенного риска развития тромбоза, связанные с пациентом, включают в себя историю тромбоэмболических осложнений, особенно у пациентов с онкологическими заболеваниями. В Российской Федерации ежегодно впервые выявляется более 500 тысяч больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО), а на учете состоит около 3 миллионов человек. В течение первого года после постановки диагноза погибает около половины подобных больных и второй по частоте причиной смерти являются ВТЭО. Риск возникновения ВТЭО в каждом конкретном случае зависит от множества причин, включающих морфологические характеристики опухоли, стадию и локализацию онкологического процесса, особенности противоопухолевой терапии, характер хирургического вмешательства и сопутствующую нехирургическую патологию. Кроме того, у многих онкологических больных повышен риск геморрагических осложнений, которые могут оказаться достаточно серьезными и представлять непосредственную угрозу жизни. Этими обстоятельствами определяется выбор способа и продолжительности профилактики ВТЭО [4].

ТГВ – одно из серьезных осложнений у пациентов, находящихся на постельном режиме. Фактором, предрасполагающим к тромбозу глубоких вен в этом случае, является индуцированное состояние гиперкоагуляции или венозного застоя. Известно, что для пациентов, находящихся на постельном режиме до 4 недель, основными факторами риска развития ТГВ являются возраст и предшествующее оперативное вмешательство. С возрастом риск развития ТГВ повышается вследствие естественного снижения мышечного тонуса, который дополнительно снижается при ограничении активности на постельном режиме. Так, у молодых мужчин всего 1 неделя постельного режима сильно снижает мышечную массу, силу и физическую работоспособность, что сказывается на способности мускулатуры способствовать перекачиванию крови по венам. В то же время, для пациентов, находящихся на постельном режиме от 5 до 8 недель, риск развития ТГВ выше у женщин и курящих пациентов. У женщин риск развития ТГВ повышается при более высоком уровне половых гормонов, в том числе при применении пероральных контрацептивов. Повышенный риск тромбообразования у курильщиков обусловлен повышением уровней фактора VII, протромбина, фактора XI и фактора X при употреблении никотина. При длительности постельного режима от 9 до 13 недель единственным независимым фактором развития ТГВ является индекс коморбидности Чарльсона, при определении которого учитываются такие факторы, как возраст и наличие сопутствующих заболеваний, среди которых сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), диабет и другие заболевания [5].

В целом ряде случаев ТГВ и ТЭЛА развиваются после выписки из стационара. Все это создает иллюзию относительно низкой частоты тромбоэмболических осложнений. Вместе с тем они являются одной из главных причин послеоперационной летальности (5% после общехирургических и 24% после ортопедических вмешательств), часто приводят к инвалидизации пациентов, существенно повышают стоимость лечения, требуют дополнительных расходов на реабилитацию и уход. В связи с этим важнейшей задачей следует признать профилактику ТГВ и его осложнений [3]. В связи с этим актуальной проблемой является разработка антикоагулянтов, применение которых возможно в домашних условиях и не требует тщательного мониторинга состояния системы свертывания крови, как это необходимо с нефракционированным гепарином (НФГ).

Острые коронарные синдромы (ОКС), в том числе нестабильная стенокардия (НС) и инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST или без него, представляют собой угрожающие жизни заболевания. Морфология бляшки является ключевым отличием между нестабильной и стабильной стенокардией. Фрагменты бляшек от пациентов со стабильной стенокардией в основном фиброзные по составу и не имеют сложности, отмеченной при нестабильной стенокардии. В случае нестабильной стенокардии, бляшка имеет неправильную форму помимо фибрина отмечается присутствие клеточных элементов, неоваскулярности, атеромы [6]. НС и ИМ связаны с развитием острой ишемии и подразумевают риск дальнейшего ухудшения состояния миокарда. Ключевым процессом в развитии данных патологий является разрыв атеросклеротической бляшки в коронарной артерии. Пациенты с подозрением на ОКС являются важной группой в отделениях неотложной помощи по всему миру, и на их долю приходится более 20 миллионов обращений в отделения неотложной помощи в Европе и Северной Америки [7]. Приблизительно 80% случаев ОКС представляют собой либо НС, либо инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI) и около 20% представляют собой случаи инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI). Госпитальная летальность выше при STEMI (~7%), чем при NSTEMI (~5%), через 6 месяцев при обоих вариантах ОКС показатели смертности примерно равны (12-13%). Однако, через 4 года показатели смертности при NSTEMI в 2 раза выше, чем при STEMI, что связано с более пожилым возрастом пациентов с NSTEMI и более высокой частотой сопутствующих заболеваний и поражений коронарного русла [8].

Ежегодная заболеваемость ОКС в среднем составляет 3 случая на 1000 населения, однако отмечается значительное различие между странами. Например, в Греции заболеваемость составляет 22,6 случаев на 10 000 населения (34,0 на 10 000 для мужчин и 10,9 на 10 000 для женщин) [9], в то время как в России – 38,5 случаев на 10 000 населения [10]. Скорректированная по возрасту заболеваемость ИМ самая высокая у чернокожих мужчин и самая низкая среди европеоидных женщин. Среди представителей европеоидной расы отмечается ежегодный рост заболеваемости ИМ примерно на 1,1% у мужчин и на 1,7% у женщин, а у представителей негроидной расы он значительно выше – на 4,1% и 3,9% в год у мужчин и женщин, соответственно [8].

Среди пациентов, перенесших NSTEMI или STEMI, выделяют подгруппы с и без зубца Q на ЭКГ. Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда без зубца Q остаются одной из наиболее сложных категорий для инвазивного лечения. Отсутствие зубца Q на ЭКГ после перенесенного острого коронарного синдрома свидетельствует об отсутствии трансмуральных изменений миокарда. С одной стороны, у таких людей наблюдается атеросклеротическое поражение коронарных артерий, с другой стороны, присутствует сохранный миокард, что требует определения оптимальной тактики для предотвращения повторных коронарных осложнений [11].

Антикоагулянтная терапия - необходимое условие проведения гемодиализа. Помимо того, что данная процедура сопряжена с риском образования тромбов в экстракорпоральном кровотоке, отмечается повышенный риск тромбообразования у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Согласно мировым данным, почечная недостаточность обнаруживается у 850 миллионов человек, из них 5,3 миллионов человек страдают от тяжелой почечной недостаточности и нуждаются в проведении гемодиализа. Большинство пациентов (около 90%), которым показан гемодиализ проживают в странах с низким и средним уровнем дохода, что объясняется более высокой доступностью процедуры пересадки почки в развитых странах. Потребность в данной процедуры растет примерно на 4% в год в странах со средним уровнем доходов, таких как страны Латинской Америки, и всего на 2% в странах Европы и США [12]. Применение антикоагулянтной терапии в виде НФГ сопряжено с определенными рисками и неудобствами, такими как развитие тромбоцитопении, кровотечений, а также необходимость в постоянном мониторинге состояния системы свертывания крови для коррекции дозы.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что антикоагулянты являются важным классом препаратов, использующимся при различных нозологиях, в механизме развития которых лежит процесс тромбообразования, и в целях профилактики тромбоэмболических осложнений при хирургических вмешательствах. Разработка усовершенствованных препаратов необходима для повышения эффективности и улучшения профиля безопасности существующей терапии.

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Еще десятилетие назад НФГ и варфарин были единственными препаратами, используемыми в антикоагулянтной терапии при профилактике тромбоэмболических осложнений при хирургических вмешательствах и для лечения ТЭЛА и ТГВ нижних конечностей [13], комбинация аспирина перорально с НФГ внутривенно долгое время считалась стандартом лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда [14], НФГ применялся как основной препарат для предотвращения тромбообразования во время гемодиализа [15]. Данные антикоагулянты широко доступны, дешевы, эффективны и имеют специфические антидоты, применяемые в случае передозировки. Однако при их применении существует необходимость тщательного контроля дозы, что подразумевает регулярную оценку состояния системы свертывания крови.

Варфарин используется в виде таблеток, препарат зарегистрирован в Российской Федерации (РФ) с 2007 г. (Варфарин Никомед®) [16]. Препарат имеет узкое терапевтическое окно и обладает первоначальным парадоксальным протромбическим действием: заметный фармакологический эффект наступает не сразу, а в течение 3-5 суток приема данного препарата. Таким образом, необходим плавный переход с гепариновых антикоагулянтов на варфарин при контроле свертываемости крови. Варфарин взаимодействует со многими широко используемыми препаратами и его метаболизм сильно различается у пациентов. Помимо метаболических взаимодействий, препараты, хорошо связывающиеся с белками, могут вытеснять варфарин и вызывать увеличение МНО. Это приводит к сложности подбора правильной дозировки и подчёркивает необходимость мониторинга МНО проявляет медленное начало действия, взаимодействует с различными лекарствами и продуктами питания [13].

Антиагреганты тромбоцитов: ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрель — это препараты с постоянным и временным действием, ингибирующим агрегацию тромбоцитов, соответственно. Данные препараты показаны при лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, однако их применение в качестве профилактического средства при ВТЭ вызывает споры. Использование АСК не рекомендуется в качестве единственного профилактического метода при ортопедических операциях из-за отсутствия окончательных доказательств ее действия и возможности желудочных изменений [13]. Клопидогрель (Лопирел®) зарегистрирован в РФ в 2008 г. [17].

НФГ - активатор фермента антитромбина III. Этот фермент ингибирует различные факторы свертывания (II, IX и X) и, что более важно, тромбин, который образует фибриновый сгусток. НФГ зарегистрирован в РФ с 2007 г. (Гепарин®) [18]. Несмотря на значительную эффективность данного препарата в качестве антикоагулянта и его применения в качестве стандарта при терапии и профилактике тромбообразования, он имеет существенные недостатки. Одним из наиболее опасных побочных эффектов является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), при которой происходит образование антител против гепарина/фактора тромбоцитов, тромбоцитопения с протромботическим эффектом, которая может вызвать кровотечение, тромбоз и эмболию, и даже смерть [13]. Кроме того, при применении НФГ требуется постоянный контроль состояния системы свертывания крови для коррекции дозы и профилактики кровотечений. При этом требуются дополнительные интервенционные процедуры, что делает невозможным применение данного препарата в домашних условиях.

Важным этапом в развитии атитромботических средств стала разработка низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и пероральные антикоагулянтов прямого действия. Пероральные антикоагулянты прямого действия представлены 3 препаратами: дабигатрана этексилат, апиксабан и ривароксабан. При этом дабигатрана этексилат селективно связывает тромбин в то время, как апиксабан и ривароксабан – фактор Xa. Прямые пероральные коагулянты обладают всеми преимуществами варфарина в плане длительного профилактического применения для контроля свертываемости крови. Однако, их существенными преимуществами перед варфарином являются быстрое начало действия, менее выраженное взаимодействие с другими лекарствами и пищевыми продуктами, а также отсутствие необходимости постоянного мониторинга МНО [13]. В РФ зарегистрированы следующие препараты данного класса: ривароксабан (Ксарелто®) в 2009 г. [19], апиксабан (Эликвис®) в 2012 г. [20], дабигатрана этексилат (Прадакса®) в 2009 г. [21]. Следует учитывать, что показания к применению пероральных антикоагулянтов прямого действия (главным образом профилактика тромбоэмболических осложнений и лечение ТГВ и ТЭЛА) различаются с такими у НМГ, для которых терапевтический диапазон включает также лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда, и предотвращение тромбообразования во время гемодиализа. Также, в клинических исследованиях показано, что ривароксабан имеет менее удовлетворительный профиль безопасности в сравнении с НМГ для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями [22].

НМГ получают путем деполимеризации гепарина, их молекулярная масса колеблется от 4 до 6 кДа. Препараты данной группы действую преимущественно путем ингибирования активности фактора Ха, в меньшей степени фактора IIа. НМГ вводят подкожно, для них характерно более длительное сохранение активности, вследствие чего возможно применение препаратов раз в сутки, в то время как НФГ требует повторных инъекций. Кроме того, в клинических исследованиях показано статистически значимое снижение риска развития кровотечений при использовании НМГ в сравнении с НФГ при сопоставимой эффективности [13]. Также, НМГ характеризуются линейной кинетикой, что делает их применение более предсказуемым по сравнению с НФГ, для которого показана нелинейность фармакокинетических параметров. Во время постмаркетингового наблюдения были собраны данные о рисках развития ГИТ при применении НМГ, они оказались значительно ниже, чем для НФГ. Таким образом, НМГ обладают неменьшей эффективностью в сравнении с НФГ при значительно более благоприятном профиле безопасности. На данный момент существует порядка 10 НМГ, различающихся по ФК параметрам и эффективности. Золотым стандартом НМГ принято считать эноксапарин. Данный препарат зарегистрирован в РФ (Клексан®) в 2008 г. [23]. Среди зарегистрированных в РФ НМГ следует отметить далтепарин (Фрагмин®) в 2009 г. [24], бемипарин (Цибор®) в 2009 г. [25], надропарин (ФРАКСИПАРИН®) в 2009 г. [26], парнапарим (Флюксум®) в 2013 г. [27]. Отдельно от других НМГ стоит фондапаринукс (Арикстра®), зарегистрированный в РФ в 2008 г. [28]. Он является синтетическим производным НМГ, вследствие чего риск развития ГИТ отсутствует. Однако, данный препарат обладает более высокой стоимостью, имеет достаточно долгий период полувыведения (17-21 ч), режимы дозирования лучше разработаны для НМГ.

Большинство перечисленных НМГ в РФ представлены оригинальными препаратами, отсутствуют воспроизведенные аналоги, что свидетельствует об их недостаточной доступности для пациентов. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) рекомендует НМГ в качестве стандарта терапии и профилактики тромбоэмболических осложнений. В качестве основного препарата обозначен эноксапарин, как альтернативы рекомендуются надропарин и далтепарин [27].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Эноксапарин натрия является наиболее часто применяющимся представителем класса НМГ, получают методом щелочной деполимеризацией бензилового эфира гепарина, полученного из слизистой оболочки кишечника свиней. Препарат впервые поступил на европейский рынок в 1987 г., а в 1993 г. был одобрен для применения в США. В настоящее время эноксапарин хорошо изучен и является золотым стандартом при различных тромбоэмболических заболеваниях. Эноксапарин натрия состоит из сложного набора олигосахаридов, которые еще полностью не охарактеризованы. Большинство компонентов имеют структуру 4-энопиранозоуроната на невосстанавливающем конце цепи, около 20% (диапазон от 15% до 25%) содержат структуру 1,6-ангидропроизводного на восстанавливающем конце цепи [29].

Эноксапарин натрия характеризуется более высоким отношением антитромботической активности к антикоагулянтной активности по сравнению с нефракционированным гепарином. В очищенной системе *in vitro* эноксапарин натрия обладает высокой анти-Ха активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой анти-IIа или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мл). Эта антикоагулянтная активность действует через антитромбин III (АТ-III), обеспечивая антикоагулянтную активность у людей. Кроме анти-Ха/IIа активности, также выявлены дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия как у здоровых людей и пациентов, так и на моделях животных. Это включает АТ-III-зависимое ингибирование других факторов свертывания, как фактор VIIa, активацию высвобождения TFPI, а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровоток. Эти факторы обеспечивают антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия в целом.

При применении его в профилактических дозах он незначительно изменяет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на степень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов [23].

Эноксапарин натрия быстро всасывается и достигает максимальной анти-Ха активности (Amax) через 3-5 часов после подкожного введения. Анти-IIа активность в плазме крови примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-IIа активность наблюдается примерно через 3-4 ч после подкожного введения. Эноксапарин натрия в основном метаболизируется в печени путем десульфатирования и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью. Выводится почками с мочой, период полувыведения составляет 7 ч. Было показано, что при многократном введении эноксапарин натрия быстро достигает равновесной концентрации [23].

По сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ) эноксапарин натрия обладает меньшим влиянием на функции тромбоцитов и их способность к агрегации и мало выраженным влиянием на первичный гемостаз. Также, эноксапарин натрия характеризуется значительно сниженным риском развития кровотечений и ГИТ в сравнении с НФГ при сопоставимой эффективности. Также, эноксапарин натрия имеет линейную кинетику, что обеспечивает предсказуемость его действия [23].

Рекомендуемая доза эноксапарина натрия при профилактике ТГВ после хирургических вмешательств составляет 20 или 40 мг подкожно один раз в день. При профилактике ТГВ у пациентов на постельном режиме доза составляет 40 мг один раз в день подкожно. При лечении ТГВ с ТЭЛА или без нее эноксапарин натрия назначают в дозе 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов, либо 1,5 мг/кг подкожно один раз в день. При лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST доза эноксапарина натрия должна составлять 1 мг/кг каждые 12 часов, а при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента S – 30 мг внутривенно болюсно с последующим введением 1 мг/кг каждые 12 часов подкожно. При применении эноксапарина натрия при проведении гемодиализа доза эноксапарина составляет от 0,5 мг/кг до 1 мг/кг.

В клинических исследованиях была показана значительная эффективность эноксапарина натрия, сопоставимая с такой для НФГ, а при некоторых нозологиях и превосходящая эффективность гепарина (НС и ИМ без подъема сегмента ST), при более благоприятном профиле безопасности. Эффективность предложенных схем в зависимости от целей терапевтического использования и нозологии колеблется от 68% (процент пациентов с НС или NSTEMI, у которых удалось предотвратить смерть, повторный эпизод ИМ и рецидив стенокардии в течение 1 года) до 93,4% (процент пациентов, у которых удалось предотвратить развитие тромбоэмболических осложнений после оперативного вмешательства, общая хирургия). При этом, наблюдались нежелательные явления в виде кровотечений, гематом и реакций в месте инъекции [30].

АО «Р-Фарм» разработан воспроизведенный препарат эноксапарина натрия – Р-ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ (внутренний код препарата – RB-004), раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эноксапарина натрия Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция).

Для подтверждения биоаналогичности препаратов был проведен комплекс сравнительных физико-химических и биологических исследований *in vitro*, а также доклинических исследований. Проведено полноценное исследование аналитической сопоставимости препарат RB-004 в сравнении с референтным препаратом Клексан®, которое включало серию сравнительных исследований с использованием 12 физико-химических и биологических ортогональных методов, продемонстрировавших сопоставимость препарата RB-004 и Клексан®. В проведённых сравнительных доклинических исследованиях также подтверждена эквивалентность фармакокинетических, фармакодинамических и токсикологических свойств исследуемого препарата RB-004 и референтного препарата Клексан®.

Программа сравнительных доклинических исследований включала: фармакодинамические исследования *in vitro* (исследование содержания гистамина на подвздошной кишке морской свинки), фармакодинамические исследования *in vivo* (исследование фармакологической активности на модели венозного и артериального тромбоза у крыс), фармакокинеческие/фармакодинамические исследования (оценка анти-Xa и анти-IIa активности, а также оценка степени высвобождения ингибитора пути тканевого фактора, АЧТВ у крыс), а также токсикологические исследования (изучение хронической токсичности с оценкой местно-раздражающего действия у крыс при введении препарата в течение 2-х недель, с последующим наблюдением в течение 2-х недель). Также показано, что ни исследуемый препарат RB-004, ни препарат сравнения Клексан® не содержат гистамин.

В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования сравнительной фармакокинетики/фармакодинамики (биоэквивалентности) лекарственного препарата RB-004 с референтным препаратом Клексан®, которое является следующим этапом в оценке биоаналогичности препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата эноксапарина натрия позволит снизить цену современной профилактики и терапии заболеваний, связанных с тромбообразованием, и повысить её доступность.

## Ожидаемые показания к применению

Показания к применению эноксапарина натрия включают:

* Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах у пациентов умеренного и высокого риска, особенно при ортопедических и общехирургических вмешательствах, включая онкологические.
* Профилактика венозных тромбозов и эмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс NYHA), дыхательную недостаточность, а также при тяжелых инфекциях и ревматических заболеваниях при повышенном риске венозного тромбообразования.
* Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии, кроме случаев тромбоэмболии легочной артерии, требующих тромболитической терапии или хирургического вмешательства.
* Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.
* Острый коронарный синдром:
* Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST в сочетании с пероральным приемом ацетилсалициловой кислоты.
* Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

## Список литературы

1. Wendelboe A, Raskob G. Global Burden of Thrombosis. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-1347. doi:10.1161/circresaha.115.306841
2. Ватутин Н.Т., Калинкина Н. В, Перуева И. А. Тромбоэмболия легочной артерии: современное состояние проблемы. Практическая ангиология. 2011; 2(41).
3. Anderson D, Morgano G, Bennett C et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019;3(23):3898-3944. doi:10.1182/bloodadvances.2019000975
4. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у онкологических больных. Электронный ресурс [http://www.oncology.ru/specialist/treatment/symptomatic/thromboembolic\_disorders/recommendations.pdf], дата обращения 9.02.2021.
5. Cao J, Li S, Ma Y et al. Risk factors associated with deep venous thrombosis in patients with different bed-rest durations: A multi-institutional case-control study. *Int J Nurs Stud*. 2021;114:103825. doi:10.1016/j.ijnurstu.2020.103825
6. Attman P, Ottosson P, Samuelsson O, Eriksson U, Eriksson-Lepkowska M, Fager G. Prevention of clot formation during haemodialysis using the direct thrombin inhibitor melagatran in patients with chronic uraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(9):1889-1897. doi:10.1093/ndt/gfh915
7. Neumann J, Goßling A, Sörensen N, Blankenberg S, Magnussen C, Westermann D. Temporal trends in incidence and outcome of acute coronary syndrome. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(9):1186-1192. doi:10.1007/s00392-020-01612-1
8. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):256. doi:10.21037/atm.2016.06.33
9. Pitsavos C, Panagiotakos D, Antonoulas A et al. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). *BMC Public Health*. 2005;5(1). doi:10.1186/1471-2458-5-23
10. Герасимов А.А. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации. Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. Москва. 2019. https://www.crie.ru/pdf/disser1(gerasimov).pdf
11. *Крылов В.В., Филатов А.А., Лебедева А.Ю., Клыков Л.Л., Гордеев И.Г.* Поражение коронарного русла и изменения фракции выброса левого желудочка сердца у больных с первичным инфарктом миокарда без зубца Q. Российский кардиологический журнал. 2008; 3(71):4-11.
12. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(10):573-585. doi:10.1038/s41581-020-0315-4
13. Leme L, Sguizzatto G. PROPHYLAXIS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN ORTHOPAEDIC SURGERY. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*. 2012;47(6):685-693. doi:10.1016/s2255-4971(15)30023-9
14. The Frax.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J*. 1999;20(21):1553-1562. doi:10.1053/euhj.1999.1879
15. SURANYI M, CHOW J. Review: Anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology*. 2010;15(4):386-392. doi:10.1111/j.1440-1797.2010.01298.x
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Варфарин Никомед https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=5339a730-0c3e-4f72-b459-8bf8da38a6a8&t=
17. Инструкция по медицинскому применению препарата Лопирел https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=b11b26ce-034b-48ac-8c3d-7db4ff0e030e&t=
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Гепарин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=b8e4d7b6-57a6-4116-a2f2-a69fb244abfe&t=
19. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксарелто https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=39094520-c5a3-44c4-95d5-a2490de1ddce&t=
20. Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=8c391808-125b-4fe1-8678-7537f108f21e&t=
21. Инструкция по медицинскому применению препарата Прадакса https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=78db29d1-aa18-444d-bd22-c4f324b4d5d6&t=
22. Costa OS, Kohn CG, Kuderer NM, Lyman GH, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Compared With Low-Molecular-Weight Heparin in Cancer-Associated Thromboembolism. Blood Adv 2020;4(17)4045-4051.
23. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=2c4c8cf1-d30d-4d34-8fce-2a2b315e5b76&t=
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Фрагмин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=d40ee615-84b8-48c8-bc06-fc1b5c043056&t=
25. Инструкция по медицинскому применению препарата Цибор https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=d8ec391b-b514-4cf1-aa00-cf3a98b638ad&t=
26. Инструкция по медицинскому применению препарата ФРАКСИПАРИН https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=3500a860-f6e0-44b1-ae07-9999175db6b7&t=
27. Инструкция по медицинскому применению препарата Флюксум https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=8442d4b4-c572-4782-9759-88eee0155fe0&t=
28. Инструкция по медицинскому применению препарата Арикстра https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=744aa94a-1787-435d-8f9a-7e20923d79cb&t=
29. EMA. Inhixa. Assessment report. 21 July 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inhixa-epar-public-assessment-report\_en.pdf
30. EMA. Inhixa. Summary of product characteristics. 26 August 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inhixa-epar-product-information\_en.pdf

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

## Введение и резюме

Лекарственный препарат RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия), раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл, представляет собой биоаналог эноксапарина натрия, который по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировкам полностью соответствует оригинальному препарату эноксапарина натрия – Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция). Эноксапарин натрия - это низкомолекулярный гепарин (НМГ), полученный путем деполимеризации стандартного гепарина. Он представляет собой сложный набор олигосахаридов, которые еще полностью не охарактеризованы, со средней молекулярной массой приблизительно 4500 Дальтон.

Препарат RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) производится на площадке АО «Р-фарм», Россия, расположенной в г. Ярославль – «Ярославский завод готовых лекарственных форм и биотехнологических субстанций».

Тщательное сравнительное изучение структуры, физико-химических и биологических свойств биоаналогичных препаратов, в т.ч. НМГ, является необходимым условием доказательства их биоподобия (биоаналогичности) и первых этапом в цепочке необходимых исследований. На текущий момент проведено полноценной исследование аналитической сопоставимости препарат RB-004 в сравнении с референтным препаратом Клексан®,которое включало серию сравнительных исследований с использованием 12 физико-химических и биологических ортогональных методов. В результате проведенного исследования установлена высокая степень сопоставимости препарата RB-004 и Клексан® по таким количественным показателям, как средняя молекулярная масса и молекулярно-массовое распределение, содержание свободных сульфатов, анти-Xa и анти-IIa активности, время свертывания крови методами определения АЧТВ и ГепТест. Установлено, что структура субстанции биоаналогичного препарата соответствует структуре субстанции референтного препарата. Методами ЯМР и ВЭЖХ-МС выявлены незначительные отличия в структуре эноксапарина натрия, входящего в состав препаратов, связаны с вариабельностью состава исходного гепарина, используемого для получения субстанций, а также с технологией получения НМГ. Их влияние на биологическую активность минимально ввиду как малой значимости для связывания с факторм Ха, так и низкого веса данных элементов в структуре эноксапарина натрия.

Содержание фрагментов антитромбин III-связывающего участка полимерной цепи эноксапарина в препарате RB-004, также оказалось сопоставимым с таковым в препарате Клексан®, что позволило предположить отсутствие каких-либо отличий в фармакологических свойствах между исследуемым и референтным препаратом, что и было показано в исследовании анти-Xa и анти-IIa активности препаратов, а также в функциональных коагулометрических тестах АЧТВ и ГепТест. Таким образом, следует ожидать, что препарат RB-004 будет также иметь эквивалентную препарату Клексан® *in vivo* активность и одинаковую эффективность при клиническом применении.

Параметры связывания RB-004 с PF4 (дзета-потенциал и размер комплексов с PF4), как индикатор потенциала иммуногенности и развития ГИТ на фоне приема препарата, не указывают на более высокий риск иммуногенности в сравнении с референтным препаратом Клексан®.

По основным показателям подтверждена сопоставимость препарата RB-004, раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл (АО «Р-Фарм», Россия) и препарата Клексан®, раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл (Санофи-Авентис Франс, Франция). Выявленные отличия минимальны и незначительны, и связаны с вариабельностью состава исходного гепарина, используемого для получения субстанций, входящих в состав препаратов. Риск отличий по клиническим показателям между препаратами является минимальным, учитывая высокую степень сопоставимости по всем исследованиям по показателям специфической активности.

## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

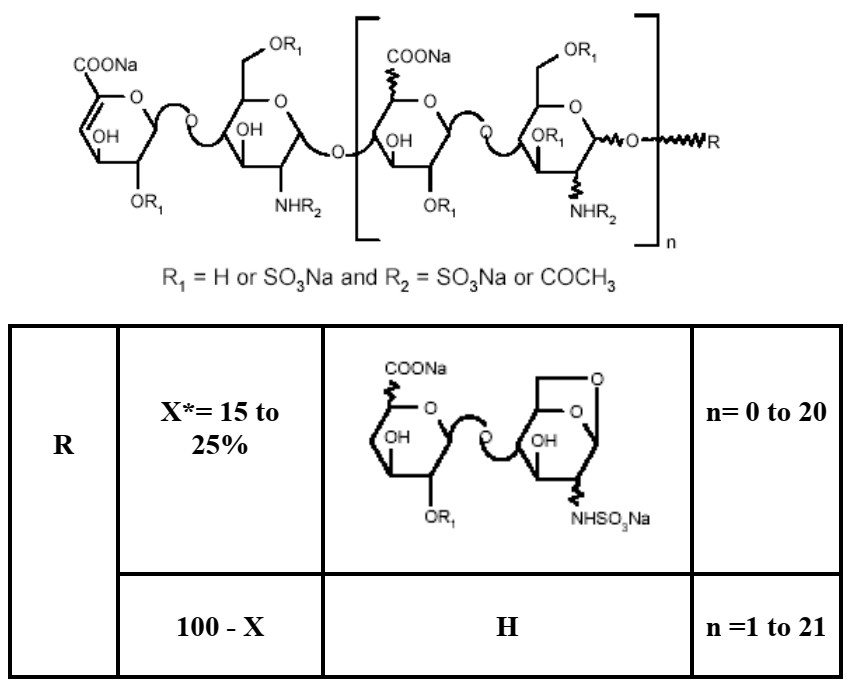
### 2.1.1. Химическая формула

Эноксапарин натрия состоит из сложного набора олигосахаридов, которые еще полностью не охарактеризованы. Дисахаридный мономер состоит из одной молекулы уроновой кислоты (идуроной или глюкуроновой) и одной молекулы D-глюкозамина, связанных в положении 1-4. Уроновая кислота может представлять собой либо D-глюкуроновую кислоту, либо L-идуроновую кислоту. Кроме того, L-идуроновая кислота может быть сульфатирована в положении 2. Глюкозамин может быть N-сульфатирован, N-ацетилирован, 6-0-сульфатирован или 3-0-сульфатирован.

Большинство компонентов имеют структуру 4-энопиранозоуроната на невосстанавливающем конце цепи, около 20% (диапазон от 15% до 25%) содержат 1,6-ангидропроизводное на восстанавливающем конце цепи [1, 2].

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула эноксапарина натрия [1].



Примечание: \*X – это процент полисахаридных цепей, содержащих 1,6-ангидропроизводное на восстанавливающем конце цепи.

В структуре эноксапарина выделяют пентасахаридный фрагмент (рис. 2-2), который способен связываться с антитромбином III. При добавлении эноксапарина к плазме он взаимодействует с антитромбином III путем связывания сульфогрупп глюкозоаминогликана с аминогруппами лизина, расположенного на поверхности антитромбина III. При этом раскрывается сайт антитромбина III, содержащий аргинин, связывающийся с серином активной протеазы коагуляционного каскада (тромбина или Ха фактора), образуя в результате неактивный комплекс.

Таким образом, эффективность антикоагулянтного воздействия эноксапарина зависит от содержания уникального пентасахаридного фрагмента и наличия антитромбина III, в противном случае никакого антикоагулянтного эффекта от применения препарата получено не будет.

**Рисунок 2-2.** Структурная формула пентасахаридного, антитромбин III-связывающего фрагмента эноксапарина натрия.



### 2.1.3. Молекулярная масса

Средняя молекулярная масса колеблется от 3800 до 5000 Да с характерным значением около 4500 Да. Массовая доля цепей с молекулярной массой от 2000 до 8000 Да колеблется от 68,0 до 82,0% [1, 2].

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

АФС эноксапарина натрия – мелкий порошок от белого до почти белого цвета. Эноксапарин натрия растворим в воде, но практически не растворим в этаноле и хлороформе. Водные растворы эноксапарина натрия (10% водный раствор) имеют рН от 6,2 до 7,7 [2].

Эноксапарин натрия – это низкомолекулярный гепарин (НМГ), полученный путем деполимеризации стандартного гепарина. Эноксапарин натрия оказывает антитромботическое действие, главным образом за счет ускорения нейтрализации активированных факторов свертывания крови антитромбином. Эноксапарин потенцирует преимущественно ингибирование факторов свертывания крови Ха и IIа и лишь незначительно влияет на другие механизмы гемостаза, такие как время свертывания. Антитромботический эффект эноксапарина хорошо коррелирует с ингибированием факторf Ха [2].

Тщательное сравнительное изучение структуры, физико-химических и биологических свойств биоаналогичных препаратов, в т.ч. НМГ, является необходимым условием доказательства их биоподобия (биоаналогичности) и первых этапом в цепочке необходимых исследований.

С целью изучения сопоставимости биоаналогичного препарата RB-004 (МНН: эноксапарин натрия), раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного (оригинального) препарата эноксапарина натрия – Клексан®, раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл («САНОФИ-АВЕНТИС», Франция), был разработан план исследования аналитической сопоставимости, подготовленный на основании имеющийся литературы об аналитических исследованиях биоаналогов НМГ и с учетом международных регуляторных требований (ЕАЭС, EMA, FDA) к таким исследованиям, прежде всего, Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». План включал серию сравнительных исследований с использованием 12 ортогональных физико-химических и биологических ортогональных методов:

***Физико-химические методы:***

1. Подтверждение подлинности эноксапарина натрия методом ИК-спектрометрии;
2. Подтверждение подлинности эноксапарина натрия методом УФ-спектроскопии
3. Определение дисахаридов и олигосахаридов в препаратах методом ядерно-магнитного резонанса (ЯМР);
4. Определение дисахаридов и олигосахаридов в препаратах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС);
5. Определение средней молекулярной массы эноксапарина натрия и определение молекулярно-массового распределения цепей методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ);
6. Определение pH потенциометрическим методом;
7. Определение содержания сульфатов в препаратах методом ионной хроматографии.

***Биологические методы:***

1. Изучение взаимодействия эноскапарина натрия с фактором тромбоцитов PF4 с помощью анализа размера и дзета потенциала получаемых комплексов;
2. Определение анти-IIа активности ферментативным методом;
3. Определение анти-Xа активности ферментативным методом;
4. Определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) коагулометрическим методом;
5. Исследование коагулометрическим методом – ГепТест;

***Использованные серии препарата***

Серии препаратов для исследования сопоставимости были выбраны с использованием международных рекомендаций к изучению сопоставимости биоаналогов (ЕАЭС, ЕМА и FDA) и включают серии, имеющий разный срок годности: 3 серии биоаналога RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия), наработанного на субстанции Хубэй Энорэй Биофармасьютикал Ко.Лтд., Китай (АФС 1), 3 серии биоаналога RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия наработанного на субстанции Хэбэй Чаншань Биокемикал Фармасьютикал Ко., Лтд, Китай (АФС 2), и 5 серий референтного (оригинального) препарата Клексан® (владелец РУ – Санофи-Авентис, Франция; производитель – Санофи-Авентис Франс, Франция).

Каждая из выбранных для анализа серий биоаналога RB-004 была произведены из разных серий АФС:

**АФС 1**, производства Хэбэй Чаншань Биокемикал Фармасьютикал Ко., Лтд, Китай:

cерия АФС NES201101, годен до 07.2022 (для серии ГЛФ 070521)

серия АФС NES201001, годен до 11.2022 (для серии ГЛФ 090521)

серия АФС NES210305, годен до 04.2024 (для серии ГЛФ 100521)

**АФС 2**, производства Хубэй Энорэй Биофармасьютикал Ко.Лтд., Китай:

серия АФС ES201001, годен до 07.2022 (для серии ГЛФ 080521)

серия АФС ES201002, годен до 11.2022 (для серии ГЛФ 110521)

серия АФС ES200901, годен до 09.2022 (для серии ГЛФ 120521)

Выбранные серии референтного препарата Клексан® имели разный срок годности, для обеспечения репрезентативности анализа с учетом изменения параметров при хранении.

В табл. 1-1. представлены данные обо всех использованных сериях исследуемого и референтного (оригинального) препарата. Сертификаты качества/паспорта на серии как исследуемого, так и референтного препарата представлены в Приложении 1 к отчету о сопоставимости.

**Таблица 2-1.** Перечень использованных для анализа серий исследуемого (с номерами соответствующих серий АФС) и референтного препаратов.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Серия АФС** | **Серия ГЛФ** | **Дата выпуска** | **Срок годности** |
| **Клексан**® | - | 9L033C | 01.2019 | 01.2022 |
| - | 9L377A | 05.2019 | 05.2022 |
| - | 9L377A | 08..2019 | 08.2022 |
| - | С020121 | 01.2021 | 01.2024 |
| - | С080321 | 02.2021 | 02.2024 |
| **RB-004,** произведенный из АФС производства Хэбэй Чаншань Биокемикал Фармасьютикал Ко., Лтд, Китай (далее – АФС1) | NES201101 | 070521 | - | 07.2022 |
| NES201001 | 090521 | - | 11.2022 |
| NES210305 | 100521 | - | 04.2024 |
| **RB-004,** произведенный из АФС производства Хубэй Энорэй Биофармасьютикал Ко.Лтд., Китай (далее – АФС2) | ES201001 | 080521 | - | 07.2022 |
| ES201002 | 110521 | - | 11.2022 |
| ES200901 | 120521 | - | 09.2022 |

***Статистические методы***

При использовании количественных методов для оценки сопоставимости исследуемых препаратов использовали статистический метод «качественных интервалов» (quality range approach). Препараты считались сопоставимыми по выбранному показателю, если результаты анализа 100% проанализированных серий исследуемого биоаналогичного препарата находились в интервале Мref.±3\*SD, где Мref – среднее значение для анализируемого показателя, полученное для всех серий референтного препарата, а SD (σ) – стандартное отклонение для результатов анализа референтного препарата. Данный критерий соответствует критерию Tier 2 рекомендаций FDA [3].

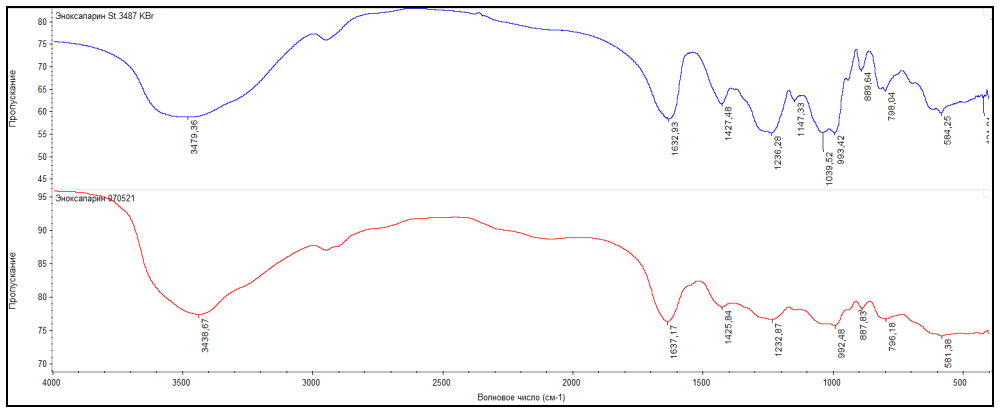
При использовании качественных методов (ИК- спектрометрия и УФ-спектроскопия), сопоставимость препаратов определяли графически, путем сравнения спектров биоаналогичного препарата со спектрами референтного - Tier 3 рекомендаций FDA [3].

**2.1.4.1. Подтверждение подлинности эноксапарина натрия методом ИК-спектрометрии**

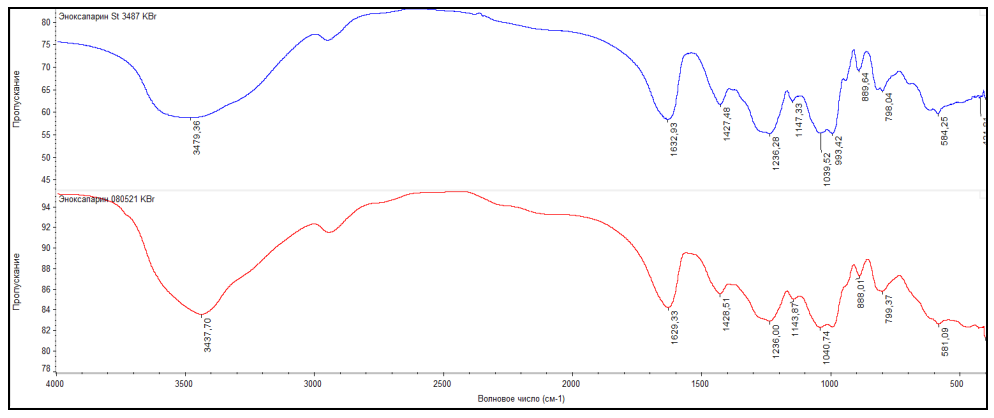
Для получения ИК-спектров активной фармацевтической субстанции эноксапарина натрия, входящей в состав препарата RB-004 проводили регистрацию спектров в диске с калия бромидом в области от 4000 до 400 см-1, на ИК-спектрометре Фурье Nicolet iS10 (Thermo Scientific, США). Полученные ИК-спектры шести серий ГЛФ эноксапарина натрия биоаналога RB-004 по положению основных полос поглощения соответствуют ИК-спектру стандартного образца эноксапарина натрия. ИК-спектры пяти серий ГЛФ препарата Клексан® по положению основных полос поглощения соответствуют ИК-спектру стандартного образца эноксапарина натрия. Таким образом, методом ИК-спектроскопии подтверждена подлинность субстанции в составе препарата RB-004, АО «Р-Фарм», Россия.

Полученные спектры представлены на рисунках 2-3 – 2-13.

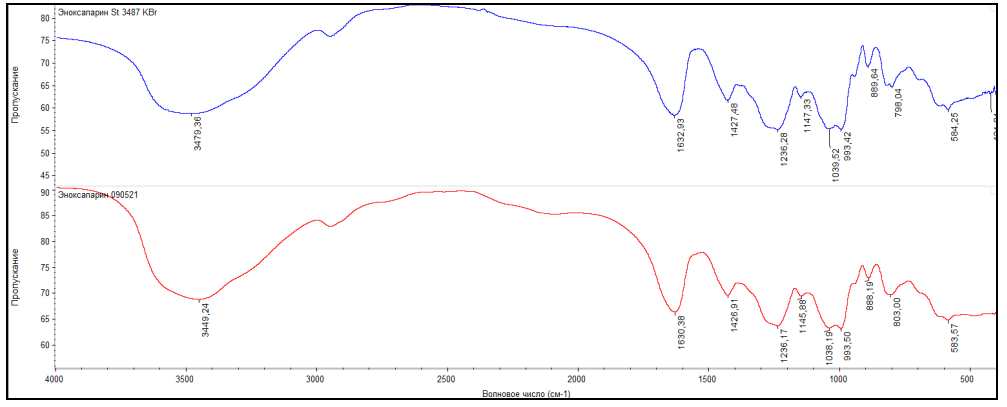
**Рисунок 2-3.** ИК-спектры ГЛФ RB-004 серии 070521 (АФС 1) и стандартного образца (СТО) эноксапарина натрия EP CRS (ENOX EP CRS).



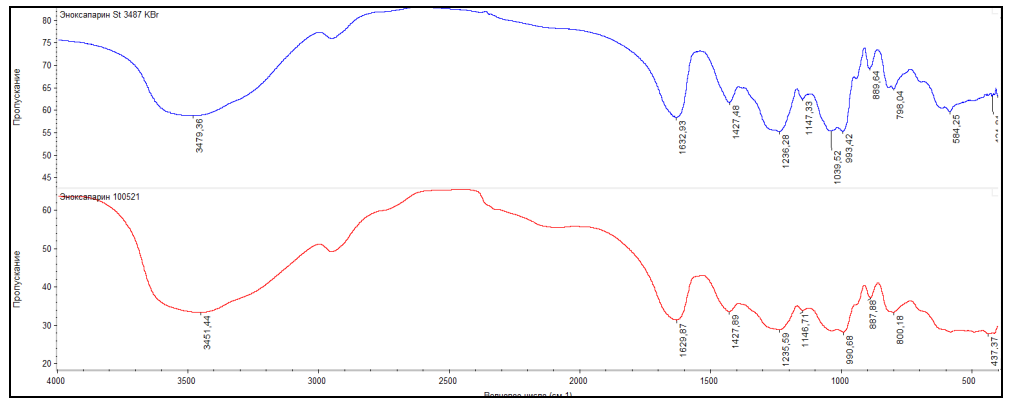
**Рисунок 2-4.** ИК-спектры ГЛФ RB-004 серии 080521 (АФС 2) и СТО ENOX EP CRS.



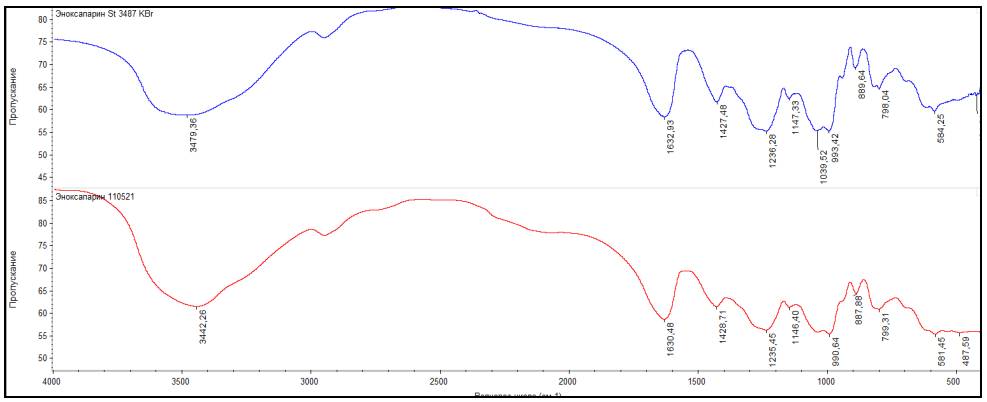
**Рисунок 2-5.** ИК-спектры ГЛФ RB-004 серии 090521 (АФС 1) и СТО ENOX EP CRS.



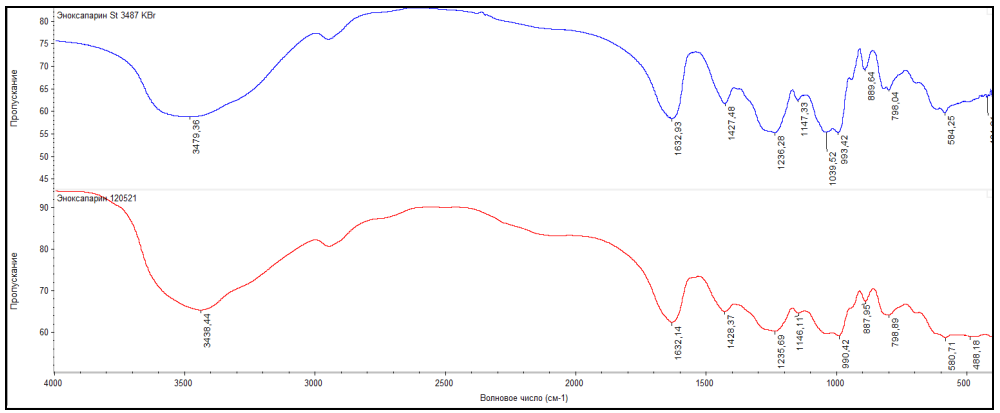
**Рисунок 2-6.** ИК-спектры ГЛФ RB-004 серии 100521 (АФС 1) и СТО ENOX EP CRS.



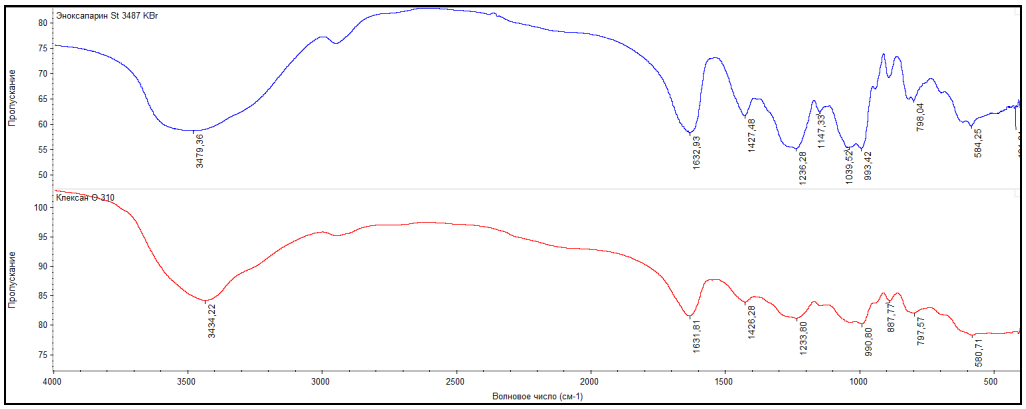
**Рисунок 2-7.** ИК-спектры ГЛФ RB-004 серии 110521 (АФС 2) и СТО ENOX EP CRS.



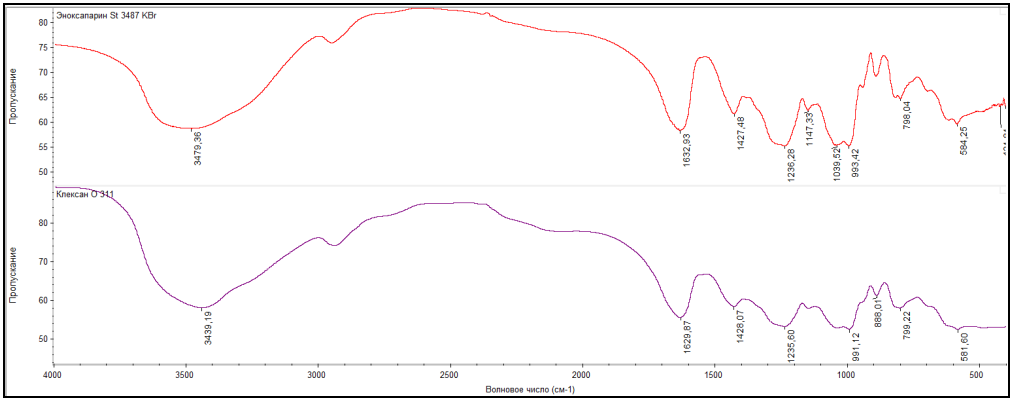
**Рисунок 2-8.** ИК-спектры ГЛФ RB-004 серии 120521 (АФС 2) и СТО ENOX EP CRS.



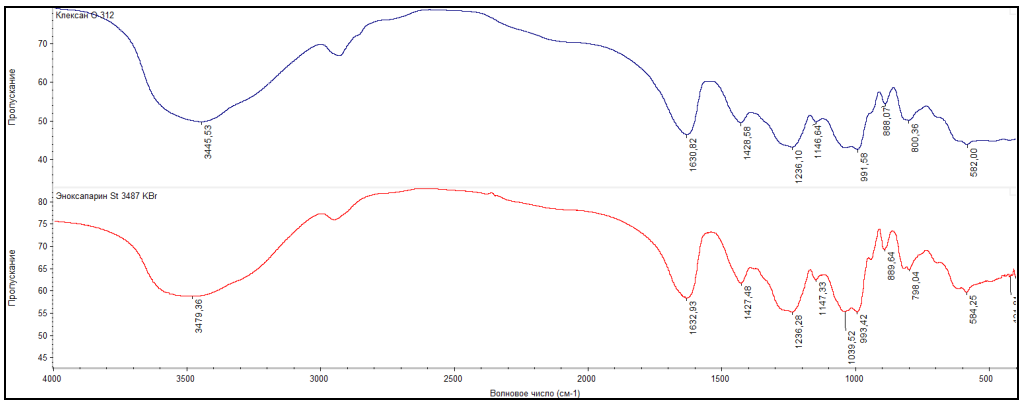
**Рисунок 2-9.** ИК-спектры ГЛФ Клексан® серии 9L033C и СТО ENOX EP CRS.



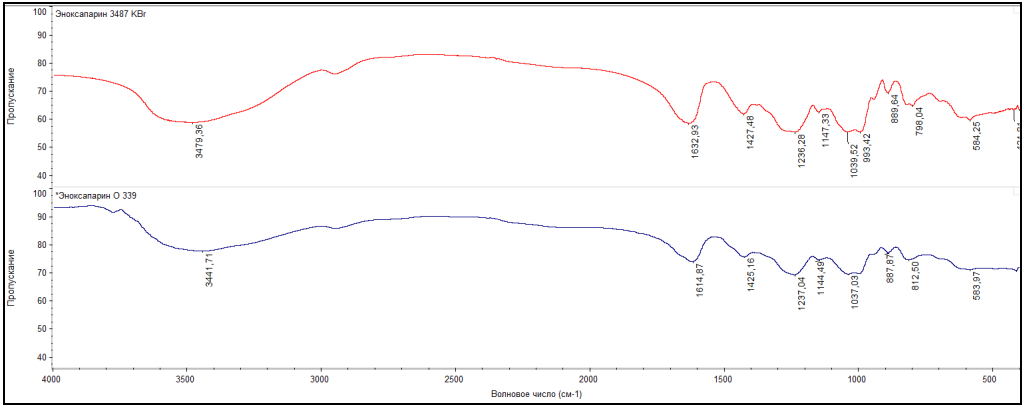
**Рисунок 2-10.** ИК-спектры ГЛФ Клексан® серии 9L377A и СТО ENOX EP CRS.



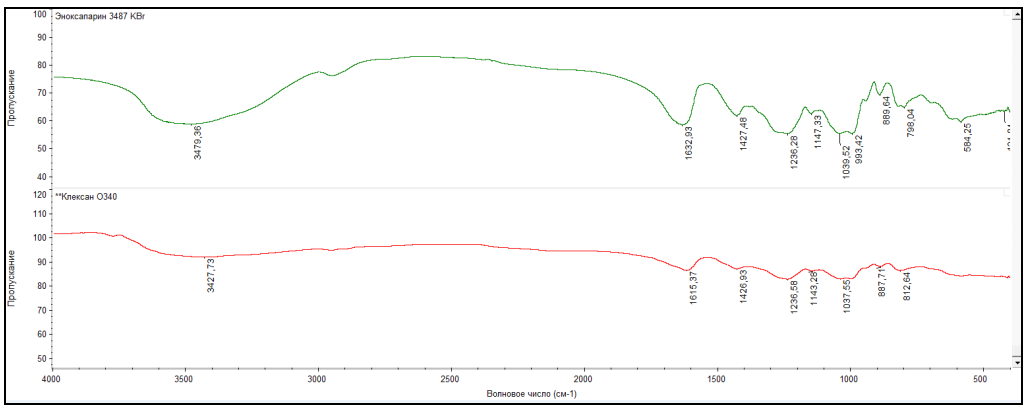
**Рисунок 2-11.** ИК-спектры ГЛФ Клексан® серии 9L638С и СТО ENOX EP CRS.



**Рисунок 2-12.** ИК-спектры ГЛФ Клексан® серии С020121 и СТО ENOX EP CRS.



**Рисунок 2-13.** ИК-спектры ГЛФ Клексан® серии С080321 и СТО ENOX EP CRS.



**2.1.4.2. Сравнительный анализ УФ-спектров**

Готовили испытуемые растворы препаратов RB-004 и Клексан®. Содержимое одного шприца помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора 0,01 М раствором хлороводородной кислоты до метки и перемешивали.

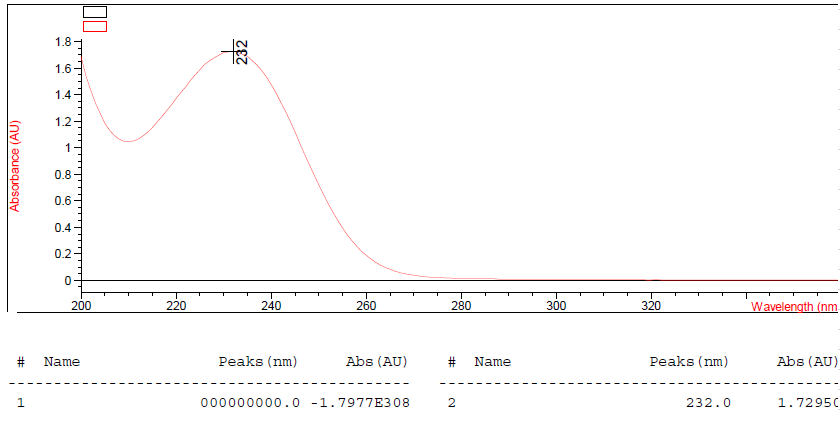
Для получения УФ-спектров препаратов RB-004 и Клексан® проводили регистрацию спектров поглощения испытуемых растворов в диапазоне длин волн от 200 до 360 нм относительно 0,01 М раствора хлороводородной кислоты в кювете с толщиной слоя 1 см на УФ-спектрофотометре 8453 (Agilent Technologies, США).

После получения спектров шести серий препарата RB-004, раствор для инъекций 10000 МЕ анти-Ха/мл, производства АО «Р-Фарм», Россия, сравнивали полученные спектры поглощения по наличию максимума поглощения при длине волны 231 ± 2 нм со спектрами препарата Клексан®, раствор для инъекций 10000 МЕ анти-Ха/мл, снятыми в тех же условиях.

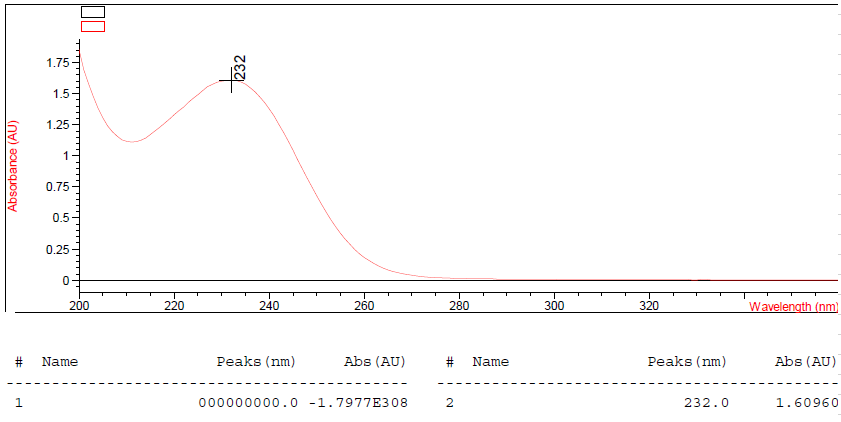
Полученные УФ-спектры ГЛФ шести серий RB-004 имеют максимум поглощения при длине волны 231 ± 2 нм аналогично препарату Клексан®.

Полученные спектры представлены на рисунках 2-14 – 2-21.

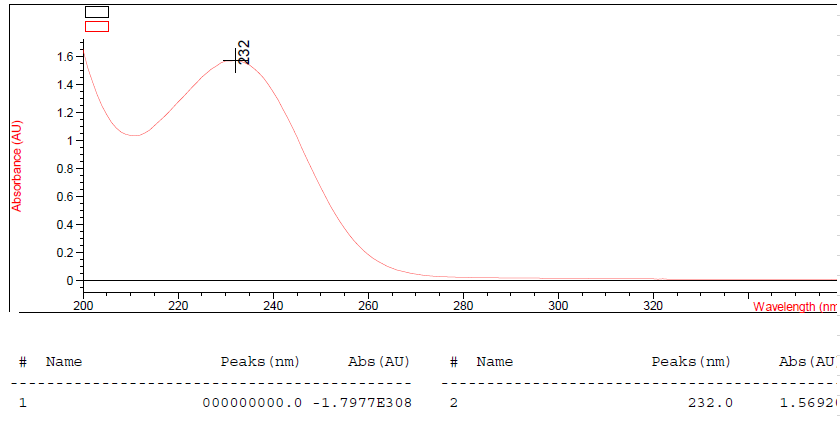
**Рисунок 2-14.** УФ-спектр ГЛФ RB-004 серии 070521 (АФС 1).



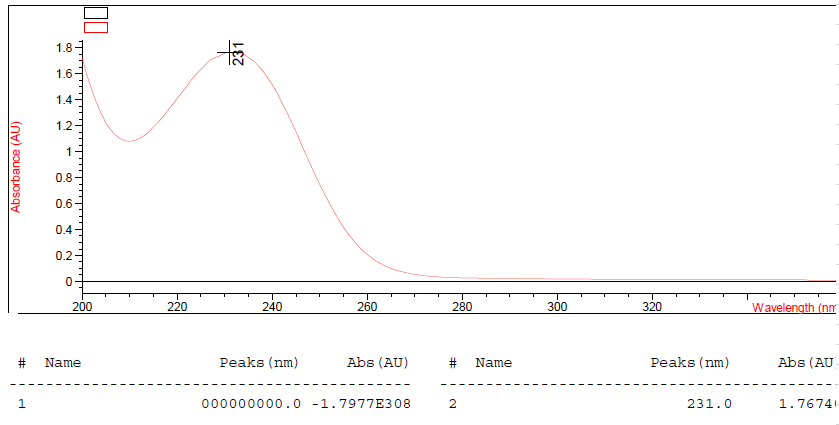
**Рисунок 2-15.** УФ-спектр ГЛФ RB-004 серии 080521 (АФС 2).



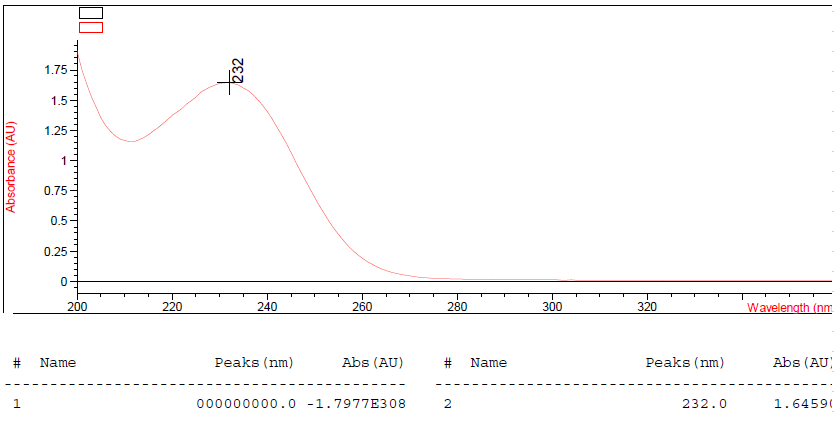
**Рисунок 2-16.** УФ-спектр ГЛФ RB-004 серии 090521 (АФС 1).



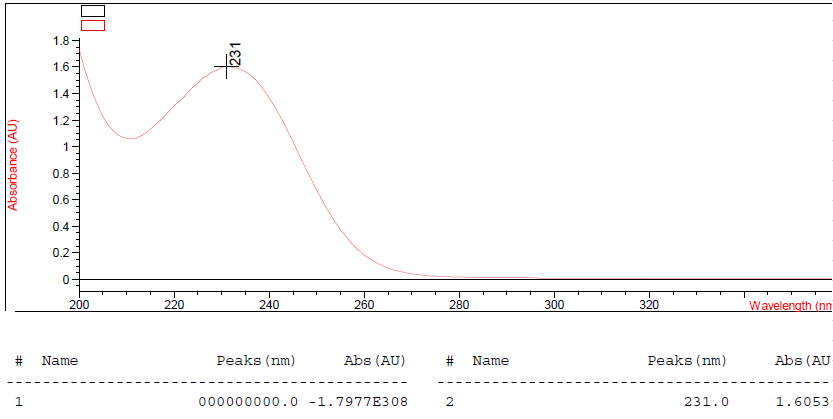
**Рисунок 2-17.** УФ-спектр ГЛФ RB-004 серии 100521 (АФС 1).



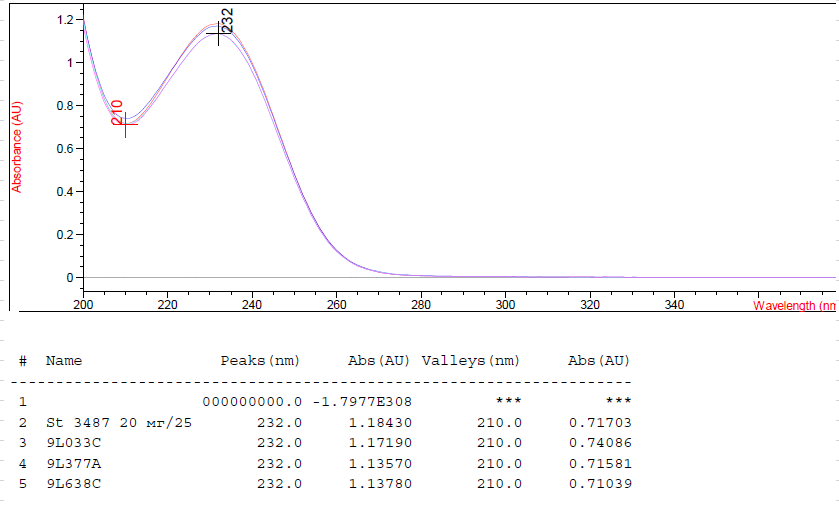
**Рисунок 2-18.** УФ-спектр ГЛФ RB-004 серии 110521 (АФС 2).



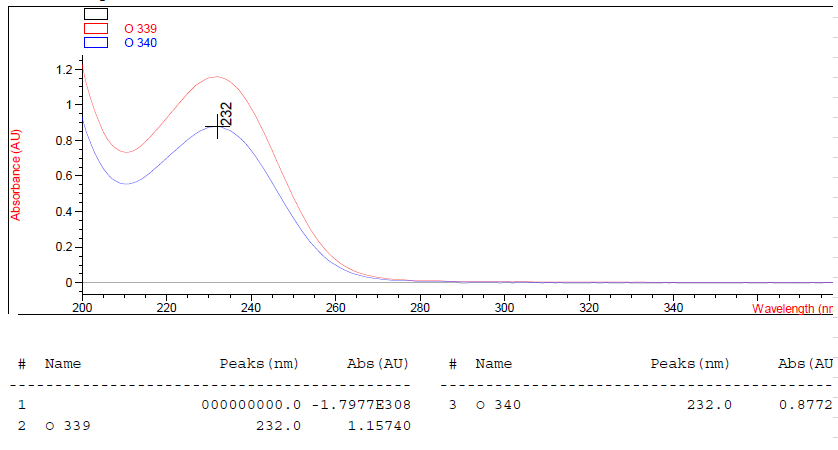
**Рисунок 2-19.** УФ-спектр ГЛФ RB-004 серии 120521 (АФС 2).



**Рисунок 2-20.** УФ-спектры ГЛФ Клексан® серии 9L033C, 9L377A и 9L638С.



**Рисунок 2-21.** УФ-спектры ГЛФ Клексан® серии С020121 и С080321.



**2.1.4.3. Сравнительный анализ спектров и определение содержания моносахаридов и дисахаридов методом ЯМР**

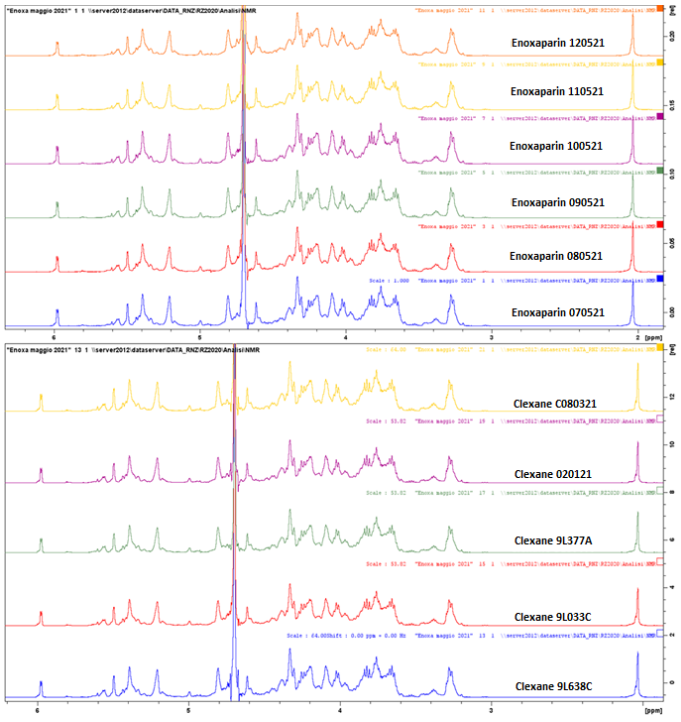
**Визуальное сравнение ЯМР-спектров**

Анализ препаратов проводили методом ЯМР. Обработку ЯМР спектров и оценку сопоставимости препаратов по результатам ЯМР анализа проводили в Институте химических и биохимических исследований им. Ронзони, Италия.

В исследовании регистрировали 1H-спектры и HSQC-cпектры 6-ти серий исследуемого препарата RB-004 и 5-ти серий референтного препарата Клексан®. Одномерные 1H-спектры ЯМР образцов препарата RB-004 и препарата Клексан® практически идентичны друг другу (рис. 2-22), что говорит о близкой структуре эноксапарина натрия, входящего в состав препаратов.

Результаты количественного определения структурных компонентов исследуемых препаратов приведены в табл. 2-1. Проведена статистическая обработка результатов на основе критерия Мref ± 3\*SDref критерия. Фрагменты 1,6anANS и 1,6anMNS, характеризующие концевые фрагменты эноксапарина, образующиеся при щелочном гидролизе гепарина, обнаружены во всех образцах, и их содержание сопоставимо в препарате RB-004 (Р-ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ) и референтном препарате Клексан®.

**Рисунок 2-22.** Визуальное сравнение спектров. Суперпозиция одномерных 1H-спектров ЯМР образцов исследуемого препарата RB-004 и референтного препарата Клексан®.



**Таблица 2-2.** Усредненные показатели сахаридного состава (мольные %), рассчитанные для каждой из шести серий препарата RB-004 и пяти серий препарата Клексан® (средние значения ± 3\*SD).

| **Сахарид** | **RB-004** | | | | | | **Клексан®** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **АФС 1** | | | **АФС 2** | | |
| **Серия 070521** | **Серия 090521** | **Серия 100521** | **Серия 080521** | **Серия 110521** | **Серия 120521** |
| *Глюкозаминовые моносахариды* | | | | | | | |
| **ANAc,6x** | 9,6 | 9,4 | 9,4 | 11 | 10,7 | 10,4 | 10 ± 0,6 |
| **ANS,3S,6x** | 3,9 | 3,7 | 3,9 | 4,3 | 4,1 | 3,8 | 4,2 ± 0,8 |
| **ANAc,6xαRed** | 0,7 | 1 | 0,8 | 0,8 | 0,9 | 0,7 | 0,4 ± 0,4 |
| **ANS,6xαRed** | 8,2 | 7,8 | 8,7 | 8,3 | 8,4 | 7,9 | 8 ± 0,2 |
| **1ANS,6xβRed** | 1,1 | 1,1 | 1 | 1,1 | 0,8 | 0,9 | 0,9 ± 0,2 |
| **2ANS,6xβRed** | 0,8 | 0,6 | 0,7 | 0,7 | 0,6 | 0,8 | 0,6 ± 0,2 |
| **MNSαRed** | 2,5 | 2,3 | 2,5 | 2,8 | 2,5 | 2,8 | 2,8 ± 0,2 |
| **1,6anANS** | 2,4 | 2,5 | 2,3 | 2,2 | 2,1 | 2,1 | 2,2 ± 0,2 |
| **1,6anMNS** | 2,6 | 2,8 | 2,6 | 2,5 | 2,6 | 2,6 | 2,5 ± 0,2 |
| **ANS,6x** | 69 | 69,4 | 68,9 | 66,9 | 68 | 68,8 | 68,9 ± 0,8 |
| **A6S** | 83,2 | 83,1 | 82,8 | 80,7 | 81,1 | 81,6 | 82,1 ± 1,0 |
| *Моносахариды уроновых кислот* | | | | | | | |
| **G2OH** | 14,8 | 14,9 | 15 | 16,3 | 16,5 | 16,2 | 15,7 ± 0,6 |
| **G2S** | 2,7 | 2,6 | 2,8 | 2,9 | 2,8 | 2,8 | 2,7 ± 0,3 |
| **Gx** | 0,8 | 0,9 | 0,9 | 1 | 1,1 | 1 | 1 ± 0,2 |
| **I2OH** | 5,6 | 5,4 | 5,4 | 6 | 6 | 5,7 | 5,6 ± 0,2 |
| **I2S** | 51,8 | 52,4 | 51,5 | 50 | 49,8 | 51,1 | 52 ± 1,5 |
| **Δ4U2S** | 18,2 | 17,3 | 18,4 | 17,4 | 17,7 | 17,5 | 17,4 ± 1,0 |
| **Δ4U** | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 1,2 | 1 | 1,1 | 1,1 ± 0,1 |
| **GalA** | 0,7 | 1 | 0,7 | 1,2 | 0,9 | 0,7 | 1,4 ± 1,3 |
| **2,3-epoxide** | 1,2 | 1,1 | 1,1 | 1 | 1,1 | 0,6 | 0,5 ± 0,8 |
| **URedX** | 0,86 | 0,86 | 0,76 | 0,76 | 0,81 | 0,84 | 0,72 ± 0,1 |
| **I2SβRed** | 0,53 | 0,53 | 0,59 | 0,52 | 0,57 | 0,53 | 0,53 ± 0,11 |
| *Глюкозаминовые дисахариды* | | | | | | | |
| **ANAc,6x-(G)** | 8,8 | 8,3 | 8,4 | 9,9 | 9,6 | 9,4 | 9,3 ± 0,7 |
| **ANS,6x-(G)** | 14,4 | 12,9 | 13,7 | 13,8 | 14,2 | 13,8 | 14,2 ± 2,2 |
| **ANAc,6x-(I2x)** | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,3 | 0,2 | 0,2 | 0,3 ± 0,1 |
| **ANS,6x-(I)** | 5,8 | 6,6 | 6,5 | 7,2 | 6,4 | 6,6 | 6,3 ± 1,1 |
| **ANS,6x-(I2S)** | 45,6 | 46,2 | 45,5 | 42 | 43,4 | 45,1 | 45 ± 3,1 |
| **ANS,6x-(GalA)+unk** | 0,9 | 1,1 | 0,6 | 1,3 | 1 | 0,9 | 1,7 ± 1,7 |
| *Дисахариды уроновых кислот* | | | | | | | |
| **G-(ANAc,6x)** | 3,7 | 3,5 | 3,7 | 4,5 | 4,5 | 4,4 | 4,1 ± 0,3 |
| **G-(ANS,6X)** | 7,8 | 7,9 | 7,9 | 8,3 | 8,4 | 8,4 | 8,4 ± 0,6 |
| **G-(ANS,3S,6x)** | 3,3 | 3,5 | 3,4 | 3,5 | 3,6 | 3,4 | 3,2 ± 0,2 |
| **I-(ANy')** | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 1,1 | 1,1 | 1 | 1 ± 0,1 |
| **I-(ANy',6S)** | 4,7 | 4,6 | 4,5 | 4,9 | 4,9 | 4,7 | 4,6 ± 0,3 |
| **I2S-(ANy',3x,6x)** | 48,5 | 49,1 | 48,3 | 46,9 | 47,1 | 48,2 | 48,8 ± 1,7 |
| *Связывающий регион (LR)* | | | | | | | |
| - | 1,2 | 0,8 | 1,2 | 1,4 | 1,6 | 1,5 | 1,3 ± 0,3 |
| *Отношение I/G* | | | | | | | |
| - | 3,2 | 3,2 | 3,1 | 2,8 | 2,8 | 2,9 | 3,0 ± 0,1 |
| **Примечание:**  I – идуроновая кислота, G – глюкуроновая кислота, LR - связывающий регион, его содержание рассчитано как V\*(G+Gal1)\*100/[V(Atot)+V(Utot)], где G+Gal1 – накладывающиеся сигналы от глюкуроновой кислоты и галактозы, V – интеграл сигналов, (Atot)+(Utot) – суммарное значение сигналов глюкозамина и уроновых кислот. Содержание неповрежденного LR рассчитывали по формуле 2\*V(αSer)\*100/V(G+Gal1), где V(αSer) – интеграл сигнала серина. | | | | | | | |

В исследовании подтверждена высокая сопоставимость исследуемого препарата RB-004 и референтного препарата Клексан®.

Содержание практически всех структурных элементов эноксапарина в изученных препаратах либо полностью попадает в границы диапазона сопоставимости по сравнению с препаратом Клексан®, либо попадает в диапазон сопоставимости средним значением.

Было отмечено незначительное отличие в степени сульфирования между препаратами, полученными на АФС1 и АФС2, что может быть связано с использованием сырья для производства эноксапарина, полученного из различных источников.

Сопоставимые значения содержания фрагментов ANS,3S и G-(ANS,3S,6S), являющиеся маркером содержания антитромбин-связывающего пентасахарида (-ANAc,6S-G-ANS,3S,6S-I2S-ANS,6S-) позволяют ожидать высокую степень сопоставимости препарата RB-004 с референтным препаратом Клексан® по анти-Ха активности. Проведенные ортогональные исследования специфической биологической активности *in vitro* (результаты представлены в разделах 2.1.4.9 – 2.1.4.12) подтвердили высокую степень сопоставимости препаратов RB-004 и Клексан®, в особенности по показателю анти-Xa активности.

Таким образом, можно заключить, что методом 1H ЯМР показанаидентичность структуры эноксапарина натрия, входящего в состав исследуемых препаратов. Методом двумерного ЯМР установлена сопоставимость препарата RB-004 Р-ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ (АО «Р-Фарм», Россия) и Клексан® (Санофи-Авенсис, Франция) по основным структурным фрагментам.

**2.1.4.4. Сравнительный анализ структуры: определение содержания дисахаридов и олигосахаридов методом ВЭЖХ-МС**

Анионообменная и ион-парная ВЭЖХ широко используются для характеризации НМГ [4-6]. После гидролиза гепариназами, ВЭЖХ-МС позволяет количественно определять не только дисахаридные фрагменты, как ЯМР анализ, но и охарактеризовать олигосахаридный состав НМГ [7]. Однако только методом ЯМР возможно определить, состав уроновых кислот НМГ, в том числе рассчитать соотношение идуроновой и глюкуроновой кислот. Поэтому для установления структурного состава НМГ обычно используют оба метода.

Исследование проведено в специализирующейся на анализе гепаринов лаборатории Института химических и биохимических исследований им. Ронзони, Италия. Содержание дисахаридов и олигосахаридов в трех сериях препарата RB-004 (АФС 1), трех сериях препарата RB-004 (АФС 2) и пяти сериях референтного препарата Клексан® определяли методом ВЭЖХ-МС после гидролиза смесью трех гепариназ (гепариназы I, II и III). Растворы исследуемых препаратов после разложения гепариназами анализировали методом ион-парной ВЭЖХ с последовательно соединенными спектрофотометрическим и времяпролетным масс-спектрометрическим детекторами. Идентификацию дисахаридов и олигосахаридов проводили по масс-спектрам пиков, количественное содержание продуктов гидролиза определяли по площадям пиков методом нормализации (площади пиков нормировали на площадь пика основного дисахарида ΔU2S-ANS6S), используя программу DataAnalysis (Bruker Daltonics). На рисунке 2-24 представлена хроматограмма для препарата Клексан®, серия С080321.

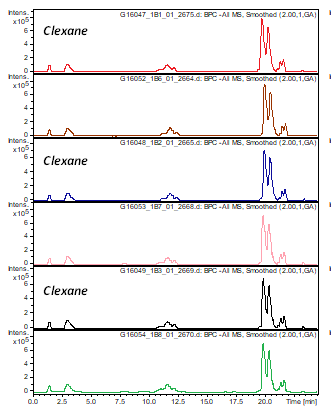
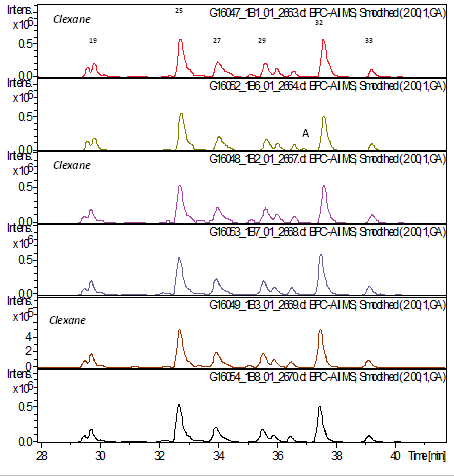
**Рисунок 2-24.** Хроматограмма по полному ионному току препарата Клексан®, серия С080321 (внутренний номер лаборатории G16028). Масс-спектрометрическое детектирование.





На рисунке 2-25 приведено сравнение ВЭЖХ-МС профилей для RB-004 и Клексан®. Видно, что в основном профили исследуемых препаратов совпадают.

**Рисунок 2-25.** Сравнение ВЭЖХ-МС профилей трех серий препарата RB-004 и Клексан® после гидролиза гепариназами. Увеличенный участок хроматограммы слева соответствует элюированию дисахаридов, участок справа – временам удерживания олигосахаридов.



Во всех исследуемых препаратах проведена идентификация 33 основных пиков. Для обозначения фрагментов Эноксапарина натрия применена общепринятая альфа-система кодирования: первая буква кода обозначает остаток на не восстанавливающем конце (например, U – уроновые кислоты, A –гексозамин), далее три цифры последовательно обозначают: количество моносахаридных остатков, сульфатных и N-ацетильных групп. Символ aM.ol обозначает концевой фрагмент 2,5-ангидро-D-маннитол, (-Н2O) – cоответствует эпоксидному остатку, Δ – обозначает 4,5-ненасыщенную уроновую кислоту, образующуюся при гидролизе гепариназами.

В таблице 2-2 приведены содержание дисахаридов и олигосахаридов, а также оценена сопоставимость препаратов RB-004 (АФС 1 и АФС 2) и Клексан® по анализуремым показателям.

Интервал сопоставимости рассчитывали, исходя из вариабельности содержания структурного фрагмента в препарате Клексан® по формуле Mref(Клексан®)±3хSDref (см. табл. 2-16 в разделе 2.1.4.13. «Заключение по результатам сравнительных физико-химических и биологических исследований сопоставимости»).

**Таблица 2-3.** Усредненные показатели содержания дисахаридов и олигосахаридов (%), рассчитанные для трех серий АФС 1 препарата RB-004, трех серий АФС 2 препарата RB-004и пяти серий препарата Клексан®. Значения, выходящие за границы диапазона сопоставимости обозначены жирным.

| **№**  **пика** | **Сахаридные остатки по номенклатуре** | **Содержание ди-/олигосахарида (%)** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **RB-004** | | **Клексан®** | | |
| **АФС 1** | **АФС 2** | **Среднее** | **-3\*SD** | **+3\*SD** |
| **1** | ΔU-Gal-Gal-Xyl-CH2COOH  ΔU-Gal-Gal-CH(CH2OH)COOH  ΔU-Gal-CH(CHOH-CH2OH)CHOHCOOH | **0,57** | **0,24** | 0,80 | 0,66 | 0,95 |
| **2** | A1,2,0  ∆U2,1,0 | 0,33 | 0,33 | 0,50 | 0,21 | 0,80 |
| **3** | ∆U2,1,1 | 1,50 | 1,72 | 1,54 | 1,21 | 1,86 |
| **4** | ∆U2,1,1  ∆U2,1,0 | 5,04 | **5,86** | 5,20 | 4,88 | 5,52 |
| **5** | ∆U2,1,1 | 1,75 | 1,84 | 1,86 | 1,70 | 2,02 |
| **6** | *∆U2,1,0-1,6an* | 0,14 | 0,14 | 0,13 | 0,06 | 0,21 |
| **7** | *∆U2,1,0-1,6an* | 0,11 | 0,10 | 0,11 | 0,03 | 0,18 |
| **8** | U2,2,0  ΔU3,1,1 | **0,36** | **0,32** | 0,49 | 0,38 | 0,59 |
| **9** | ∆U2,2,0 | 21,11 | 23,03 | 22,82 | 18,83 | 26,80 |
| **10** | ∆U2,2,0 | **17,84** | 20,62 | 19,89 | 18,51 | 21,27 |
| **11** | A1,3,0 (A\*) | **0,51** | 0,66 | 0,71 | 0,56 | 0,87 |
| **12** | *∆U2,2,0-1,6an* | 2,69 | 2,64 | 2,52 | 2,32 | 2,72 |
| **13** | ∆U2,2,1 | 3,62 | 3,73 | 3,56 | 3,32 | 3,81 |
| **14** | ∆U2,1,1-U-Gal-Gal-Xyl-CH2COOH | 0,36 | **0,14** | 0,39 | 0,25 | 0,54 |
| **15** | *∆U4,2,1 (-H2O)* | 0,19 | 0,22 | 0,24 | 0,19 | 0,30 |
| **16** | ∆U2,3,0 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| **17** | ∆U2,3,0 (- H2O) | 0,25 | 0,21 | 0,23 | 0,09 | 0,38 |
| **18** | ∆U4,3,1 (-H2O) | 1,87 | 2,15 | 1,95 | 0,97 | 2,94 |
| **19** | ∆U4,3,1 | 3,92 | 4,07 | 3,94 | 3,62 | 4,27 |
| **20** | ∆U4,3,1 | 0,68 | 0,71 | 0,66 | 0,56 | 0,77 |
| **21** | ∆U4,3,0 (-H2O) | 0,24 | 0,26 | 0,33 | 0,10 | 0,56 |
| **22** | ∆U3,3,0 | **0,58** | 0,77 | 0,81 | 0,65 | 0,97 |
| **23** | ∆U4,3,1 (-H2O) | **0,70** | **0,59** | 0,20 | 0,13 | 0,26 |
| **24** | ∆U2,4,0 | 0,45 | 0,35 | 0,42 | 0,30 | 0,54 |
| **25** | ∆U4,4,1 | 13,91 | 15,76 | 14,89 | 13,44 | 16,34 |
| **26** | ∆U4,4,0 | 0,80 | 0,86 | 0,97 | 0,67 | 1,27 |
| **27** | *∆U4,4,0-1,6an* | 7,36 | 7,46 | 7,88 | 5,80 | 9,96 |
| **28** | - | **0,15** | **0,13** | 0,86 | 0,34 | 1,39 |
| **29** | ∆U3,4,0 | 4,57 | 4,76 | 5,20 | 4,51 | 5,89 |
| **30** | ∆U4,5,0 | 2,69 | 2,58 | 2,88 | 2,45 | 3,31 | |
| **31** | ∆U4,5,1 | **2,11** | 1,72 | 1,70 | 1,57 | 1,84 |
| **32** | *∆U4,5,0-1,6an* | 13,12 | 12,18 | 12,92 | 10,86 | 14,98 |
| **33** | ∆U4,6,0 | 2,98 | 2,39 | 2,86 | 2,36 | 3,36 |

Данные показывают, что по основным пикам, характеризующим структуру НМГ, продукты, полученные на обоих субстанциях эноксапарина натрия (АФС 1 и АФС 2) RB-004 сопоставим с референтным препаратом Клексан®.

Особый интерес при рассмотрении представляют пика тетрасахаридов № 18, 19, 21, 25, 30, 31, 32 и 33, относительное содержание которых четко коррелирует с содержанием структурного пентамера, ответственного за связывание с фактором Ха, и характеризующего антитромбическую активность НМГ. Среди них только у препарата RB-004, полученного на АФС 1, относительное содержание выходит за границы диапазона сопоставимости на 14%.

Другие фрагменты, по которым было отмечено существенное отличие (кратное) от референтного препарата Клексан® касались пиков №1, 8, 23 и 28. Пик №1 относится к связывающему региону и не оказывает какого-либо существенного влияния на эффективность и безопасность НМГ. Различия в пиках №8 также связаны со структурной гетерогенностью гепаринов, получаемых из различного сырья и также не оказывают существенного влияния на свойства. Различия в пиках №23 и №28 связаны со технологическим процессом производства НМГ, однако вес этих пиков в структуре достаточно невелик, чтобы оказывать существенное влияние на биологические свойства продуктов [8]. Из основных пиков с высоким содержанием (>5%) можно отметить более низкое значение в пике 10 у АФС 1, который не относится к АТ связывающей последовательности, но потенциально может влиять на вторичные взаимодействия (тромбин, PF4) и безопасность. Однако суммарное содержание структурно близких по составу и плотности заряда пиков 9 и 10 попадает в пределы сопоставимости, и таким образом, влияния на свойства не ожидается. В отношении небольших различий в остальных минорных пиках (только отдельные значения выходили за границы диапазона сопоставимости и не более чем на 10% от верхней или нижней границы сопоставимости, не ожидается их серьезного влияния на фармакологические свойства препарата.

Методом ВЭЖХ-МС после гидролиза гепариназами показана идентичность структуры эноксапарина натрия, входящего в состав исследуемых препаратов RB-004 и Клексан®. Небольшие различия получены по содержанию дисахаридных, трисахаридных и четырехсахаридных остатков в препаратах (разница в средних значениях для исследуемых препаратов меньше 5%), при этом основные структурные элементы, характеризующие связывание с фактором Ха показали высокий уровень сопоставимости по сравнению с референтным препаратом. Наблюдаемые незначительные отличия в структуре действующего вещества препаратов RB-004 и Клексан®, связаны с вариабельностью состава исходного гепарина, используемого для получения субстанций, а также с технологией получения НМГ. Их влияние на биологическую активность минимально ввиду как малой значимости для связывания с факторм Ха, так и низкого веса данных элементов в структуре эноксапарина натрия.

**2.1.4.5. Сравнительный анализ средней молекулярной массы эноксапарина натрия и определение молекулярно-массового распределения цепей в препаратах**

Для определения средней молекулярной массы и распределения по молекулярным массам эноксапарина натрия в препарате эноксапарина натрия проводили гель-фильтрационную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) на колонке TSK-GEL G2000SWxl, 7,8 мм × 300 мм, 5 мкм с использованием хроматографической системы Shimadzu LC-20 (Shimadzu).

Определение средней молекулярной массы и распределения по молекулярным массам эноксапарина натрия в шести сериях препарата RB-004 проводили методом гель-фильтрационной ВЭЖХ в сравнении с пятью сериями препарата Клексан®.

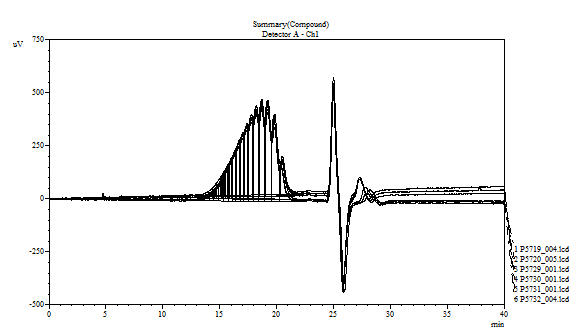
После хроматографирования растворов получили данные зависимости молекулярной массы от времени удерживания, после чего график зависимости десятичного логарифма молекулярной массы фракции от ее времени удерживания на хроматограмме стандартного раствора, аппроксимируя ее полиноминальной кривой третьей степени и строили градуировочный график.

Для каждой хроматограммы испытуемого раствора определяли количество цепей эноксапарина натрия с молекулярной массой (MW) менее 2000 Да и количество цепей эноксапарина натрия с молекулярной массой от 2000 до 8000 Да. Полученные результаты, в т.ч. статистическая оценка, приведены в табл. 2-3. Типичные хроматограммы представлены на рисунках 2-26 – 2.28.

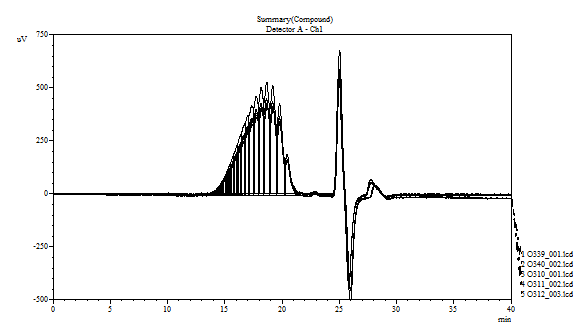
**Таблица 2-4.** Результаты определения средней молекулярной массы и распределения по молекулярным массам эноксапарина натрия в трех сериях RB-004 (АФС 1), трех сериях RB-004 (АФС 2) и пяти сериях препарата Клексан®.

| **Образец** | **Средняя молекулярная масса (MW), Да** | **Количество цепей эноксапарина натрия, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **MW до 2000 Да** | **MW от 2000 Да до 8000 Да** |
| **Референтный препарат – Клексан®** | | | |
| 9L033C | 4150 | 17,8 | 74,2 |
| 9L377A | 4277 | 16,5 | 75,6 |
| 9L638С | 4254 | 17,2 | 74,1 |
| С020121 | 4162 | 16,9 | 75,9 |
| С080321 | 4161 | 17,1 | 76,4 |
| Мref | 4201 | 17,3 | 75,0 |
| SDref | 60 | 0,6 | 1,1 |
| **Исследуемый препарат – RB-004** **(Р-ЭНОКСАПАРИН НИТРИЯ), АФС 1** | | | |
| 070521 | 4157 | 18,1 | 74 |
| 090521 | 4196 | 16,8 | 74,9 |
| 100521 | 4085 | 19 | 74,2 |
| **Исследуемый препарат – RB-004** **(Р-ЭНОКСАПАРИН НИТРИЯ), АФС 2** | | | |
| 080521 | 4418 | 17,1 | 73,8 |
| 110521 | 4292 | 18,2 | 73,3 |
| 120521 | 4243 | 16,7 | 75,9 |
| **Расчет требуемых интервалов для оценки сопоставимости** | | | |
| **Мref (Клексан®)** | 4201 | 17,3 | 75,0 |
| SDref | 60 | 0,6 | 1,1 |
| Мref. **–** 3хSD | 4021 | 15,5 | 71,9 |
| Мref .**+** 3хSD | 4380 | 19 | 78,2 |
| **100% значений в интервале Мref .+/-3SD** | **нет (АФС 2)** | **нет (АФС 1)** | **да** |

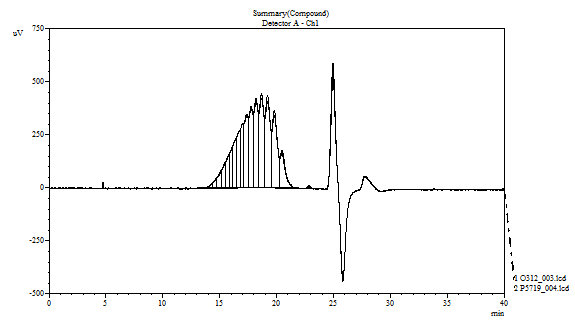
**Рисунок 2-26.** Хроматограммы испытуемого раствора препарата RB-004, серии 070521, 080521, 090521, 100521, 110521, 120521 (в наложении).

****

**Рисунок 2-27.** Хроматограммы испытуемого раствора препарата Клексан®, серии 9L033C, 9L377A, 9L638С, С020121, С080321 (в наложении).



**Рисунок 2-28.** Хроматограммы испытуемого раствора препарата RB-004 (070521) и Клексан® (9L638С) (в наложении).

****

Средняя молекулярная масса эноксапарина натрия в препарате RB-004 находится в пределах, установленных в НД на препарат. Средние значения молекулярной массы и профиль распределения молекулярных масс эноксапарина натрия в 6 сериях препарата RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) высоко сопоставимы с соответствующими параметрами действующего вещества препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция).

**2.1.4.6. Сравнительный анализ pH потенциометрическим методом**

Для определения значения рН растворов в препаратах эноксапарина натрия проводили потенциометрическое измерение на анализаторе SevenCompact S220 (Mettler Toledo, Швейцария). Полученные результаты приведены в таблице 2-4.

**Таблица 2-5.** Результаты измерения рН растворов препаратов шести серий препарата RB-004 и пяти серий препарата Клексан®.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Препарат, серия** | **рН раствора** | **Норма** |
| **RB-004** | | | |
| 1 | 070521 | 7,04 | От 5,5 до 7,5 |
| 2 | 080521 | 7,11 |
| 3 | 090521 | 7,04 |
| 4 | 100521 | 7,00 |
| 5 | 110521 | 7,11 |
| 6 | 120521 | 7,08 |
| **Клексан** | | | |
| 1 | 9L033C | 6,48 | От 5,5 до 7,5 |
| 2 | 9L377A | 6,49 |
| 3 | 9L638С | 6,56 |
| 4 | С020121 | 6,99 |
| 5 | С080321 | 6,95 |

Полученные значения рН растворов препаратов RB-004 и Клексан® находятся в установленном по нормативной документации диапазоне от 5,5 до 7,5. У изученных серий препарата Клексан® значения рН варьировались в достаточно широком интервале от 6,5 до 7. Значения рН препарата RB-004 находятся вблизи верхней границы интервала. рН раствора может оказывать влияние на безопасность продукта, в частности, местнораздражающее действие при подкожном введении. В диапазон рН от 5,5 до 7,5 является безопасным для подкожного введения.

**2.1.4.7. Сравнительный анализ содержания сульфатов методом ионной хроматографии**

Содержание свободных сульфатов в препаратах эноксапарина натрия характеризует их стабильность, кроме того этот показатель внесен в EP на субстанцию Эноксапарин натрия. При этом наиболее чувствительным параметром влияющем на стабильность и безопасность является верхняя граница диапазона сопоставимости. Более низкое значение по сравнению с референтным препаратом не несет какого-либо риска в отношении эффективности и безопасности препарата. Таким образом, в качестве меры оценки сопоставимости было выбрано требование невыхода значений исследуемых препаратов за верхнюю границу диапазона сопоставимости.

Определение содержания свободных сульфатов в шести сериях препарата RB-004 , раствор для инъекций 10000 МЕ анти-Ха/мл», производства АО «Р-Фарм», Россия проводили методом ионообменной хроматографии в сравнении с препаратом «Клексан®, раствор для инъекций 10000 МЕ анти-Ха/мл», производства «Санофи-Авентис Франс», Франция. Полученные результаты приведены в таблице 2-5.

**Таблица 2-6.** Результаты определения содержания сульфат-ионов (%) в шести сериях препарата RB-004 и пяти сериях препарата Клексан®.

| **Образец** | **Содержание сульфат-ионов (%)** | **Нормативное значение** |
| --- | --- | --- |
|
| **Референтный препарат – Клексан®** | | |
| 9L033C | 0,031 | Меньше 0,5% |
| 9L377A | 0,032 |
| 9L638С | 0,035 |
| С020121 | 0,032 |
| С080321 | 0,032 |
| Мref | 0,032 | - |
| SDref | 0,002 | - |
| **Исследуемый препарат – RB-004 АФС 1** | | |
| 070521 | 0.007 | Меньше 0,5% |
| 090521 | 0.011 |
| 100521 | 0.008 |
| **Исследуемый препарат – RB-004 АФС 2** | | |
| 080521 | 0.017 | Меньше 0,5% |
| 110521 | 0.018 |
| 120521 | 0.013 |
| **Расчет требуемых интервалов для оценки сопоставимости** | | |
| **Мref (Клексан®)** | 0,032 | 100 % значений не превышают верхнюю границу сопоставимости. Высокая степень сопоставимости. |
| 3хSDref | 0,006 |
| Мref **–** 3хSDref | 0,026 |
| Мref.**+** 3хSDref | 0,038 |
| **Диапазон сопоставимости:** | **0,026 – 0,038** |
| **100% значений в интервале < Мref +3SD** | **да** |

Содержание свободных сульфатов в препаратах RB-004 и Клексан® меньше 0,5 %, и находится в пределах установленных Европейской фармакопеей на субстанцию эноксапарина натрия. Содержание сульфатов в шести сериях RB-004 не превышает таковые в препарате Клексан®. Свободные сульфаты в низких концентрациях в растворе эноксапарина натрия существенно не влияют на фармакологические свойства препарата, не влияют на связывание эноксапарина натрия с антитромбином и PF4. Таким образом, более низкое содержание в препарате RB-004 по сравнению с оригинальным препаратом не является физиологически значимым.

**2.1.4.8. Сравнительный анализ связывания препаратов с PF4**

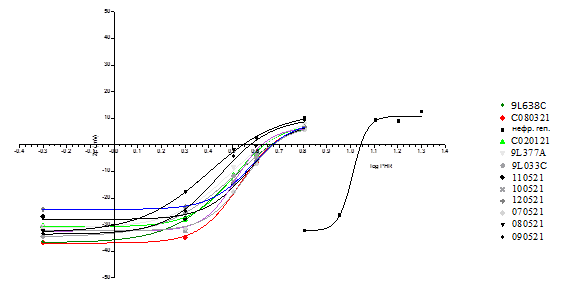
Ключевым звеном патогенеза гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2 типа является синтез специфических антител класса IgG (значительно реже IgA и IgM классов) к комплексу гепарин/тромбоцитарный фактор 4. Появление в плазме IgG происходит в среднем на 4-10 сутки, что совпадает с началом клинических проявлений. Иммуногенность НМГ в клинической практике и соответственно иммунный ответ на применение этих препаратов во многом связаны с размером и зарядом комплекса НМГ-PF4. Различия в этих параметрах между биоаналогичным и оригинальным лекарственным препаратом могут свидетельствовать о повышенном риске иммунных реакций и необходимости проведения других исследований (например, дополнительных клинических исследований). Таким образом, сравнительное измерение свойств комплекса PF4-НМГ чрезвычайно важно для оценки иммуногенности биоаналогичного лекарственного препарата.

Исследование проведено в специализирующейся на анализе гепаринов лаборатории Института химических и биохимических исследований им. Ронзони, Италия. Связывание эноксапарина с PF4 изучали для шести серий препарата RB-004 (АФС 1 и АФС 2) и трех серий препарата Клексан®.

***Заряд комплекса PF4 и эноксапарина***

PF4 и эноксапарин образуют комплекс за счет электростатических взаимодействий, поэтому важной характеристикой комплекса является его поверхностный заряд, измерить который можно с помощью дзета-потенциала (Zp). Дзета-потенциал является мерой величины электростатического отталкивания или притяжения между частицами и является одним из фундаментальных параметров, влияющих на их стабильность. Для определения свойств комплекса эноксапарин/PF4 готовили растворы, содержащие различные соотношения раствора PF4 и препарата (соотношение PHR – protein/heparin ratio) и измеряли их Zp. Зависимости Zp от соотношения PHR комплекса эноксапарин/PF4 приведены на рисунке 2-29, а значения дзета-потенциала указаны в таблице 2-6.

**Рисунок 2-29.** Зависимость Zp от состава комплекса эноксапарин/PF4 для препаратов RB-004, Клексан® и нефракционированного гепарина.



**Таблица 2-7.** Результаты измерения дзета-потенциала комплекса эноксапарин/PF4 для нефракционированного гепарина шести серий препаратов RB-004 (АФС 1 и АФС 2) и пяти серий препарата Клексан®.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***PHR*** | **Нефрак. гепарин**  **Zp (mV)** | **Клексан®** | | | | | **RB-004, АФС 1** | | | **RB-004, АФС 2** | | |
| **9L638C**  **Zp (mV)** | **C080321**  **Zp (mV)** | **C020121**  **Zp (mV)** | **9L377A Zp (mV)** | **9L033C Zp (mV)** | **070521**  **Zp (mV)** | **090521**  **Zp(mV)** | **100521**  **Zp (mV)** | **080521**  **Zp(mV)** | **110521**  **Zp (mV)** | **120521**  **Zp (mV)** |
| 20,0 | 12,5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 16,0 | 8,9 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 12,8 | 9,2 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 9,0 | -26,5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 6,4 | -32,3 | 6,3 | 6,2 | 6,7 | 7,7 | 6,6 | 5,7 | 9,3 | 6,3 | 9,9 | 6,4 | 6,7 |
| 4,0 | ND | -5,2 | -6,4 | -3,4 | -3,2 | -4,5 | -7,1 | -0,2 | -2,8 | 2,4 | -7,2 | -5,9 |
| 3,2 | ND | -11,3 | -17,8 | -11,2 | -8,4 | -11,7 | -17,7 | -4,1 | -13,6 | -1,9 | -14,6 | -14,5 |
| 2,0 | ND | -28,5 | -34,8 | -27,9 | -24,6 | -25,6 | -31,4 | -24,8 | -32,3 | -17,9 | -27,8 | -23,2 |
| 0,5 | ND | -36,5 | -36,6 | -30,4 | -30,9 | -34,4 | -31,8 | -33,3 | -31,2 | -32,5 | -27,0 | -24,2 |
| **Примечание:**  ND – нет данных. | | | | | | | | | | | | |

**Таблица 2-8.** Значение PHR для нейтральной формы комплекса PF4/эноксапарин.

| **Образец** | **PHR Zeta Potential = 0** |
| --- | --- |
| Нефрак. гепарин | **10,9** |
| **Клексан®** | |
| 9L638C | 4,6 |
| C080321 | 4,6 |
| C020121 | 4,4 |
| 9L377A | 4,3 |
| 9L033C | 4,8 |
| **Мref** | **4,54** |
| **SDref** | **0,19** |
| **Мref – 3хSDref** | **3,95** |
| **Мre.+ 3хSDref** | **5,12** |
| **RB-004, АФС1** | |
| 070521 | 4,7 |
| 090521 | 3,8 |
| 100521 | 4,2 |
| **RB-004, АФС2** | |
| 110521 | 4,8 |
| 080521 | 3,5 |
| 120521 | 4,7 |

Связывание нефракционированного гепарина с PF4 происходит при существенно более высоких соотношениях PHR по сравнению с эноксапарином вследствие более высокой молекулярной массы и более сильному взаимодействию с белком, что характеризуется высоким значением PHR при нулевом дзета-потенциале.

Изотермы связывания всех образцов эноксапарина натрия лежат в одной области и характеризуются близкими значениями PHR при нулевом дзета-потенциале. Два образца серий 090521 для RB-004 АФС1 и 080521 для RB-004 АФС2 выходят за нижнюю границу интервала сопоставимости. Более низкие значения указываются на более слабое взаимодействие с PF4 и, как следствие, более низкий риск развития ГИТ. Таким образом, данное отличие не может оказывать негативного влияния на безопасность применения данных препаратов

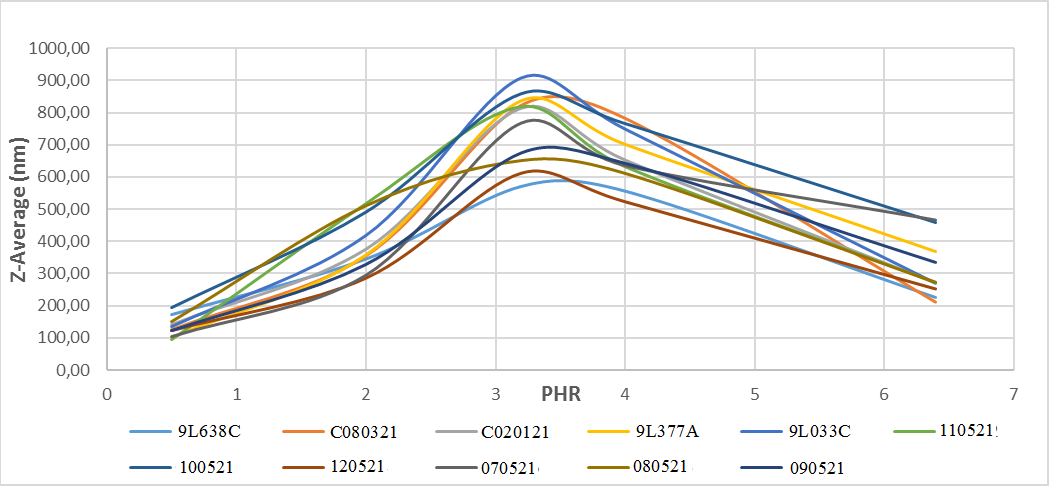
***Размер комплекса PF4 и эноксапарин***

Размер комплекса PF4/эноксапарин для исследуемых препаратов изучали, измеряя размер частиц методом динамического светорассеяния. Полученные данные представлены в таблице 2-8 и на рисунке 2-30. Зависимости размера комплекса от его заряда имеют характерную для НМГ форму колокола, а максимальные значения размера комплекса PF4/Эноксапарин хорошо соотносятся с описанными значениями для препаратов эноксапарина [9]. При этом значения имеют характерный максимум при PHR 3.2 для всех образцов, что характеризует одинаковый профиль взаимодействия препаратов RB-004 и Клексан® с PF4.

**Таблица 2-9.** Размер комплекса PF4/эноксапарин для шести серий препаратов RB-004 (АФС 1 и АФС 2) и пяти серий препарата Клексан®.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***PHR*** | **Клексан®** | | | | | **RB-004, АФС 1** | | | **RB-004, АФС 2** | | |
| ***9L638C***  ***Zp (mV)*** | ***C080321***  ***Zp (mV)*** | ***C020121***  ***Zp (mV)*** | ***9L377A Zp (mV)*** | ***9L033C Zp (mV)*** | ***070521***  ***Zp (mV)*** | ***090521***  ***Zp(mV)*** | ***100521***  ***Zp (mV)*** | ***080521***  ***Zp(mV)*** | ***110521***  ***Zp (mV)*** | ***120521***  ***Zp (mV)*** |
| 6,4 | 225 | 212 | 270 | 370 | 271 | 466 | 356 | 459 | 274 | 272 | 254 |
| 4,0 | 557 | 782 | 653 | 703 | 749 | 635 | 644 | 766 | 612 | 632 | 524 |
| 3,2 | 572 | 822 | 814 | 838 | 907 | 767 | 676 | 859 | 651 | 818 | 613 |
| 2,0 | 345 | 355 | 375 | 359 | 418 | 294 | 329 | 491 | 511 | 516 | 287 |
| 0,5 | 172 | 127 | 141 | 103 | 136 | 103 | 124 | 194 | 152 | 94 | 124 |

**Рисунок 2-30.** Зависимость размера комплекса PF4/эноксапарин от PRH для 6-и серий препарата RB-004 (АФС 1 и АФС 2) и пяти серий препарата Клексан®.



Методами, основанными на измерении динамического светорассеяния и дзета-потенциала исследован состав, размер и поверхностный заряд комплекса PF4/ эноксапарин, который образуют препараты RB-004 и Клексан®.

Показано, что размер комплекса PF4/эноксапарин характерен для НМГ и характеризуется высокой степенью сопоставимости для исследуемого и референтного препарата. Форма зависимостей дзета-потенциала и состава комплекса также типична для НМГ. Нулевая точка заряда комплексов PF4/эноксапарин реализуется при одинаковых соотношениях PHR для всех образцов эноксапарина и существенно ниже нефракционированного гепарина. Два образца препарата RB-004 показали более низкое сродство к PF4 по сравнению с препаратом Клексан®, что может отражать меньший риск в отношении иммуногенности и индукции ГИТ и более высокий профиль безопасности при клиническом применении.

Таким образом, препараты RB-004 и Клексан® образуют сопоставимый по размеру, составу и заряду комплекс PF4/эноксапарин, следовательно, можно ожидать, что эти препараты будут иметь одинаковый спектр иммуногенности при клиническом применении.

**2.1.4.9. Сравнительный анализ анти-Xа активности *in vitro* ферментативным методом**

Определение анти-Ха активности проводили в образцах шести серий препарата RB-004 и пяти серий препарата Клексан®. Измеряли оптическую плотность полученных растворов на планшетном фотометре при длине волны 405 нм. Разница средних оптических плотностей в 2 контрольных значениях, соответствующих лункам, содержащим рабочий буферный раствор рН 7,4 (B1 и B2), в начале и конце анализа не превышала 0,05 единиц оптической плотности.

Анти-Ха-факторная активность испытуемого препарата должна составлять не менее 9000 МЕ/мл и не более 11000 МЕ/мл. Полученные результаты приведены в таблице 2-9.

**Таблица 2-10.** Результаты определения Анти-Xa активности, МЕ/мл в шести сериях RB-004 и пяти сериях препарата Клексан®.

| **Образец** | **Анти-Xa активность препарата, МЕ/мл** | **Нормативное значение** |
| --- | --- | --- |
|
| **Референтный препарат – Клексан®** | | |
| 9L033C | 10333 | не менее 9000 МЕ/мл и  не более 11000 МЕ/мл |
| 9L377A | 10439 |
| 9L638С | 10518 |
| С020121 | 10552 |
| С080321 | 10203 |
| Мref | 10409 | - |
| SDref | 143 | - |
| **Исследуемый препарат –** **RB-004 (Р-ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ) АФС 1** | | |
| 070521 | 10780 | не менее 9000 МЕ/мл и  не более 11000 МЕ/мл |
| 090521 | 10525 |
| 100521 | 10743 |
| **Исследуемый препарат – RB-004 (Р-ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ) АФС 2** | | |
| 080521 | 10029 | не менее 9000 МЕ/мл и  не более 11000 МЕ/мл |
| 110521 | 10587 |
| 120521 | 10484 |
| **Расчет требуемых интервалов для оценки сопоставимости** | | |
| **Мref (Клексан®)** | 10409 | Высокая степень сопоставимости |
| 3хSDref | 429 |
| Мref **–** 3хSDref | 9981 |
| Мref.**+** 3хSDref | 10837 |
| **Диапазон сопоставимости:** | 9981**–**10837 |
| **100% значений в интервале Мref +/-3SD** | **да** |

Анти-Ха-факторная активность испытуемого препарата находится в диапазоне 9000 МЕ/мл 11000 МЕ/мл, что соответствует нормативному значению. Значения Анти-Xа-факторной активности эноксапарина натрия всех шести серий препарата RB-004, производства АО «Р-Фарм», попадают с диапазон 3 сигма для референтного препарата Клексан®. Таким образом, значения Анти-Xа-факторной активности эноксапарина натрия всех шести серий препарата RB-004 производства АО «Р-Фарм» сопоставимы со значениями Анти-Xа-факторной активности эноксапарина натрия в препарате Клексан® производства «Санофи-Авентис Франс», Франция.

**2.1.4.10. Сравнительный анализ анти-IIа активности *in vitro* ферментативным методом**

Определение анти-IIа активности проводили в образцах шести серий препарата RB-004 (АФС 1 и АФС 2) и пяти серий препарата Клексан®. Измеряли оптическую плотность полученных растворов на планшетном фотометре при длине волны 405 нм. Разница средних оптических плотностей в 2 контрольных значениях, соответствующих лункам, содержащим рабочий буферный раствор рН 7,4 (B1 и B2), в начале и конце анализа не превышала 0,05 единиц оптической плотности.

Анти-IIа-факторная активность испытуемого препарата должна составлять не менее 2000 МЕ/мл 3500 МЕ/мл. Полученные результаты приведены в таблице 2-10.

**Таблица 2-11.** Результаты определения Анти-IIa активности, МЕ/мл в шести сериях шести сериях RB-004 и пяти сериях препарата Клексан®.

| **Образец** | **Анти-IIa активность препарата, МЕ/мл** | **Нормативное значение** |
| --- | --- | --- |
|
| **Референтный препарат – Клексан®** | | |
| 9L033C | 2593 | не менее 2000 МЕ/мл и не более 3500 МЕ/мл |
| 9L377A | 2854 |
| 9L638С | 2893 |
| С020121 | 2854 |
| С080321 | 2751 |
| Мref | 2789 | - |
| SDref | 122 | - |
| **Исследуемый препарат – RB-004 АФС 1** | | |
| 070521 | 2717 | не менее 2000 МЕ/мл и не более 3500 МЕ/мл |
| 090521 | 2751 |
| 100521 | 2718 |
| **Исследуемый препарат – RB-004 АФС 2** | | |
| 080521 | 2649 | не менее 2000 МЕ/мл и не более 3500 МЕ/мл |
| 110521 | 2672 |
| 120521 | 2656 |
| **Расчет требуемых интервалов для оценки сопоставимости** | | |
| **Мref (Клексан®)** | 2789 | Высокая степень сопоставимости |
| 3хSDref | 366 |
| Мref **–** 3хSDref | 2424 |
| Мref.**+** 3хSDref | 3153 |
| **Диапазон сопоставимости** | 2424 **–** 3153 |
| **100% значений в интервале Мref +/-3SD** | **да** |

Анти-IIа-факторная активность испытуемого препарата находится в диапазоне 2000 МЕ/мл **–** 3500 МЕ/мл, что соответствует нормативному значению. Значения Анти-IIа-факторной активности эноксапарина натрия всех шести серий препарата RB-004 производства АО «Р-Фарм», попадают в диапазон 3-х сигма для референтного препарата Клексан®. Таким образом, значения Анти-IIа-факторной активности эноксапарина натрия всех шести серий препарата RB-004 производства АО «Р-Фарм» сопоставимы со значениями Анти-IIа-факторной активности эноксапарина натрия в препарате Клексан®, производства «Санофи-Авентис Франс», Франция.

**Отношения анти-фактор-Ха к анти-IIа-факторной активности***:*

Определение отношения активности анти-Ха к активности анти-IIа проводили в образцах шести серий препарата RB-004 и пяти серий препарата Клексан®. Рассчитывали отношение анти-Xa-факторной активности к анти-IIa-факторной активности испытуемого препарата по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *А* | – | Анти-Ха-факторная активность препарата, в МЕ/мл; |
|  | *В* | – | Анти-IIa-факторная активность препарата, в МЕ/мл. |

Отношение активности анти-фактор-Ха к активности анти-фактор-IIа эноксапарина натрия должно составлять от 3,3 до 5,3. Полученные результаты приведены в таблице 2-11.

**Таблица 2-12.** Результаты определения отношения Анти-Xa активности к анти-IIa активности в шести сериях RB-004 и пяти сериях препарата Клексан®.

| **Образец** | **Отношение анти-Xa активности к анти-IIa активности** | **Нормативное значение** |
| --- | --- | --- |
|
| **Референтный препарат – Клексан®** | | |
| 9L033C | 4,0 | От 3,3 до 5,3 |
| 9L377A | 3,7 |
| 9L638С | 3,6 |
| С020121 | 3,7 |
| С080321 | 3,7 |
| Мref | 3,7 | - |
| SDref | 0,15 | - |
| **Исследуемый препарат – RB-004 АФС 1** | | |
| 070521 | 4,0 | От 3,3 до 5,3 |
| 090521 | 3,8 |
| 100521 | 4,0 |
| **Исследуемый препарат – RB-004 АФС 2** | | |
| 080521 | 3,7 | От 3,3 до 5,3 |
| 110521 | 3,7 |
| 120521 | 3,7 |
| **Расчет требуемых интервалов для оценки сопоставимости** | | |
| **Мref (Клексан®)** | 3,7 | Высокая степень сопоставимости |
| 3хSDref | 0,46 |
| Мref **–** 3хSDref | 3,29 |
| Мref.**+** 3хSDref | 4,20 |
| **Диапазон сопоставимости** | 3,29-4,20 |
| **100% значений в интервале Мref +/-3SD** | **да** |

Отношение Анти-Xa активности к анти-IIa активности испытуемого препарата находится в диапазоне 3,3 – 5,3, что соответствует нормативному значению. Отношение Анти-Xa активности к анти-IIa активности эноксапарина натрия всех шести серий препарата RB-004 производства АО «Р-Фарм», попадают с диапазон 3-х сигма для референтного препарата Клексан®. Таким образом, отношение Анти-Xa активности к анти-IIa активности эноксапарина натрия всех шести серий препарата RB-004 производства АО «Р-Фарм» сопоставимы с отношением Анти-Xa активности к анти-IIa активности эноксапарина натрия в препарате Клексан® производства «Санофи-Авентис Франс», Франция.

**2.1.4.11. Сравнительный анализ АЧТВ *in vitro* коагулометрическим методом**

Методом АЧТВ проведен сравнительный анализ шести серий препаратов RB-004и пяти серий препарата Клексан®. Метод АЧТВ основан на измерении времени свертывания плазмы крови и позволяет оценить *in vitro* активность исследуемых препаратов к факторам крови. Зависимость времени свертывания нормальной человеческой плазмы, содержащей 100% активности факторов свертывания, от активности гепарина была исследована с помощью Международного Стандарта низкомолекулярного гепарина (МС НМГ). Стандартное отклонение времени свертывания плазмы в тесте АЧТВ в отсутствии НМГ («холостая проба») составило 0,5 сек при среднем времени свертывания 40,76 сек. Эти результаты позволили вычислить чувствительность метода, которая в этом случае составила 0,11 анти-Ха ед. гепарина/мл плазмы.

**Рисунок 2-31.** Зависимость времени свертывания плазмы в тесте АЧТВ от содержания НМГ.

Для исследования взяты шесть серий препарата RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) и пять серий оригинального препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция) которые были последовательно разведены физиологическим раствором (0,15 М раствор NaCl) в 5, 10, 20 и 40 тысяч раз. Каждое разведение каждой серии препарата было добавлено к нормальной плазме и определено время свертывания в тесте АЧТВ в соответствии с утвержденной схемой. Одновременно в тех же условиях были проанализированы разведения стандарта МС НМГ, содержащие 2,194; 1,097; 0,5485; 0,27425 и 0 анти-Ха ед. гепарина/мл. Результаты определения времени свертывания плазмы в присутствии исследуемых препаратов представлены в таблице 2-12.

**Таблица 2-13.** Зависимость времени свертывания плазмы в тесте на определение АЧТВ от разведения исследуемых препаратов.

| **Образец** | **АЧТВ в плазме с исследуемыми препаратами, сек** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Разведение препарата** | | | |
| **5 000** | **10 000** | **20 000** | **40 000** |
| **Референтный препарат – Клексан®** | | | | |
| 9L033C | 114,58 | 69,25 | 53,48 | 47,33 |
| 9L377A | 113,43 | 71,53 | 54,33 | 46,63 |
| 9L638С | 113,00 | 69,05 | 53,38 | 46,45 |
| С020121 | 112,53 | 71,33 | 54,38 | 47,05 |
| С080321 | 114,38 | 69,90 | 53,45 | 46,10 |
| Мref | 113,3 | 70,45 | 53,88 | 46,56 |
| SDref | 2,64 | 1,25 | 0,88 | 0,61 |
| **Исследуемый препарат – RB-004 – АФС 1** | | | | |
| 070521 | 112,8 | 73,1 | 54,6 | 47,45 |
| 090521 | 110,53 | 71,53 | 55,28 | 47,45 |
| 100521 | 111,35 | 68,95 | 53,13 | 47,85 |
| **Исследуемый препарат – RB-004 – АФС 2** | | | | |
| 080521 | 106,08 | 68,13 | 53,25 | 48,08 |
| 110521 | 106,75 | 68,58 | 53,9 | 47,28 |
| 120521 | 107,13 | 67,78 | 53,38 | 47,23 |
| **Расчет требуемых интервалов для оценки сопоставимости** | | | | |
| **Мref (Клексан®)** | 113,3 | 70,45 | 53,88 | 46,56 |
| SDref | 2,64 | 1,25 | 0,88 | 0,61 |
| Мref. **–** 3хSD | 105,38 | 66,7 | 51,24 | 44,73 |
| Мref .**+** 3хSD | 121,22 | 74,2 | 56,52 | 48,39 |
| **Диапазон сопоставимости:** | **105,4 – 121,2** | **66,7 – 74,2** | **51,2 – 56,5** | **44,7 – 48,4** |
| **100% значений в интервале**  **Мref .+/-3SD** | да | да | да | да |

**Таблица 2-14.** Результаты статистического анализа определения влияния на АЧТВ шести серий препарата RB-004 (АФС 1 и АФС 2) и пяти серий препарата Клексан®.

| **Средние показатели при разных разведениях** | **Результат статистического анализа (время свертывания, сек)** | **Комментарий** |
| --- | --- | --- |
| **Разведение - 5 000** |  | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. |
| **Разведение - 10 000** |  | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. |
| **Разведение - 20 000** |  | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. |
| **Разведение - 40 000** |  | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. |

Методом определения АЧТВ установлено влияние препаратов RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) и Клексан® («Санофи-Авентис», Франция) на время свертывания плазмы крови. Средние времена свертывания плазмы со всеми разведениями шести серий препарата RB-004 в тесте с определением АЧТВ попадают в диапазон, рассчитанный по критерию Мref±3\*SDref для пяти серий препарата Клексан®, что свидетельствует о высокой степени сопоставимости исследованных препаратов.

**2.1.4.12. Сравнительный анализ времени свертывания *in vitro* коагулометрическим методом ГепТест**

Метод ГепТест основан на способности гепарина, добавленного к плазме, селективно нейтрализовать экзогенный активированный фактор Ха в присутствии антитромбина III (АТIII) [10, 11]. Процесс происходит в два этапа: 1) инактивация избытка фактора Xa комплексом АТIII-гепарин; 2) измерение коагулологической активности остаточного фактора Xa на фосфолипидной мембране в присутствии ионов кальция. Источником АТIII, фибриногена и фактора V служит субстратная плазма. Зависимость времени свертывания нормальной человеческой плазмы, содержащей 100% активности факторов свертывания, от активности гепарина была исследована с помощью Международного Стандарта низкомолекулярного гепарина (МС НМГ).

Для исследования шести серий биоаналога RB-004 (АФС 1 и АФС 2) (АО «Р-Фарм», России) и пяти серий референтного препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция) были последовательно разведены физиологическим раствором (0,15М раствор NaCl) в 10 000, 20 000 и 40 000 раз. Каждое разведение каждой серии препарата было добавлено к нормальной плазме и определено время свертывания в тесте ГепТест в соответствии с утвержденной схемой. Одновременно в тех же условиях были проанализированы разведения МС НМГ, содержащие 1,097; 0,5485; 0,27425 и 0 анти-Ха ед.гепарина/мл.

Средние времена свертывания плазмы со всеми разведениями всех шести серий препарата RB-004 в тесте ГепТест попадают в диапазон, рассчитанный по критерию с Мref±3\*SDref для 5-и серий препарата Клексан®, что свидетельствует о сопоставимости исследованных препаратов. Форма кривых зависимости времени свертывания плазмы крови от активности эноксапарина натрия аналогична для препаратов RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) и Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция), что говорит о сопоставимом влиянии действующего вещества, содержащегося в исследуемых препаратах, на время свертывания плазмы в тесте ГепТест. Полученные данные показывают, что препарат RB-004 обладает сопоставимой с препаратом Клексан® *in vitro* анти-Xа активностью.

**Рисунок 2-32.** Зависимость времени свертывания плазмы в тесте ГепТест от содержания НМГ.

**Таблица 2-15.** Зависимость времени свертывания плазмы в тесте ГепТест от разведения исследуемых препаратов.

| **Образец** | **Время свертывания плазмы (ГепТест), сек** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Разведение препарата** | | |
| **10 000** | **20 000** | **40 000** |
| **Референтный препарат – Клексан®** | | | |
| 9L033C | 66,03 | 32,38 | 22,6 |
| 9L377A | 65,98 | 32,10 | 21,8 |
| 9L638С | 65,68 | 32,90 | 22,1 |
| С020121 | 67,35 | 33,28 | 21,5 |
| С080321 | 63,48 | 31,78 | 21,9 |
| Мref | 65,7 | 32,5 | 22 |
| SDref | 2,15 | 0,89 | 0,37 |
| **Исследуемый препарат – RB-004 – АФС 1** | | | |
| 070521 | 65,75 | 33,90 | 22,10 |
| 090521 | 66,35 | 33,75 | 22,10 |
| 100521 | 65,40 | 34,43 | 22,13 |
| **Исследуемый препарат – RB-004 – АФС 2** | | | |
| 080521 | 66,35 | 33,75 | 22,10 |
| 110521 | 65,40 | 34,43 | 22,13 |
| 120521 | 65,05 | 33,53 | 22,00 |
| **Расчет требуемых интервалов для оценки сопоставимости** | | | |
| **Мref (Клексан®)** | 65,7 | 32,5 | 22 |
| SDref | 2,15 | 0,89 | 0,37 |
| Мref. **–** 3хSD | 59,3 | 29,8 | 20,9 |
| Мref .**+** 3хSD | 72,2 | 35,1 | 23,1 |
| **Диапазон сопоставимости:** | **59,3 – 72,2** | **29,8 – 35,1** | **20,9 – 23,1** |
| **100% значений в интервале**  **Мref .+/-3SD** | да | да | да |

**Таблица 2-16.** Результаты статистического анализа определения влияния время свертывания в тесте Гептест шести серий RB-004 и пяти серий Клексан®.

| **Средние показатели при разных разведениях** | **Результат статистического анализа (время свертывания, сек)** | **Комментарий** |
| --- | --- | --- |
| **Разведение - 10 000** |  | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. |
| **Разведение - 20 000** |  | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. |
| **Разведение - 40 000** |  | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. |

Коагулометрическим методом ГепТест определено влияние препаратов RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) и Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция) на время свертывания плазмы крови. Средние времена свертывания плазмы со всеми разведениями всех трех серий препарата RB-004 в тесте ГепТест попадают в диапазон, рассчитанный по критерию с Мref±3\*SDref для 3-х серий препарата Клексан®, что свидетельствует о сопоставимости исследованных препаратов. Полученные данные показывают, что препарат RB-004 обладает сопоставимой с препаратом Клексан® *in vitro* анти-Xа активностью.

***Результаты***

Сводные результаты исследований сопоставимости, в т.ч. результаты статистической обработки суммированы в таблице 2-17.

В результате проведенного исследования установлена высокая степень сопоставимости препарата RB-004 и Клексан® по таким количественным показателям, как средняя молекулярная масса и молекулярно-массовое распределение, содержание свободных сульфатов, анти-Xa и анти-IIa активности, время свертывания крови методами определения АЧТВ и ГепТест.

Установлено, что структура субстанции биоаналогичного препарата соответствует структуре субстанции референтного препарата. Методами ЯМР и ВЭЖХ-МС выявлены незначительные отличия в структуре эноксапарина натрия, входящего в состав препаратов, связаны с вариабельностью состава исходного гепарина, используемого для получения субстанций, а также с технологией получения НМГ. Их влияние на биологическую активность минимально ввиду как малой значимости для связывания с факторм Ха, так и низкого веса данных элементов в структуре эноксапарина натрия.

Содержание фрагментов антитромбин III-связывающего участка полимерной цепи эноксапарина в препарате RB-004, также оказалось сопоставимым с таковым в препарате Клексан®, что позволило предположить отсутствие каких-либо отличий в фармакологических свойствах между исследуемым и референтным препаратом, что и было показано в исследовании анти-Xa и анти-IIa активности препаратов, а также в функциональных коагулометрических тестах АЧТВ и ГепТест. Таким образом, следует ожидать, что препарат RB-004 будет также иметь эквивалентную препарату Клексан® *in vivo* активность и одинаковую эффективность при клиническом применении.

Параметры связывания RB-004 с PF4 (дзета-потенциал и размер комплексов с PF4), как индикатор потенциала иммуногенности и развития ГИТ на фоне приема препарата, не указывают на более высокий риск иммуногенности в сравнении с референтным препаратом Клексан®.

**Таблица 2-17.** Сводные результаты исследования сопоставимости 6-и серий биоаналога RB-004 (АФС 1 и АФС 2) и 5-и серий референтного препарата Клексан®.

| **№** | **Параметр** | **Цель** | **Метод анализа** | **Результат** | | **Сопоставимость и влияние на клин. показатели** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Физико-химические методы** | | | | | | |
| 1. | ИК-спектры | Подтверждение подлинности (в сравнении с СО) | ИК-спектрометрия |  | ИК-спектры всех изученных серий субстанции Эноксапарина натрия, использованной для производства препарата RB-004, по положению основных полос поглощения соответствуют ИК-спектру стандартного образца Эноксапарина натрия. | Подтверждена подлинность АФС в составе препарата RB-004 |
| 2. | УФ-спектры | Подтверждение подлинности (в сравнении с СО) | УФ-спектроскопия |  | УФ-спектры ГЛФ шести серий эноксапарина натрия имеют максимум поглощения при длине волны 231 ± 2 нм аналогично препарату КЛЕКСАН. | Подтверждена подлинность АФС в составе препарата RB-004 |
| 3. | Одномерные 1H-спектры | Сопоставление спектров | Ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) |  | Показана идентичность структуры эноксапарина натрия, входящего в состав исследуемых препаратов. | Содержание практически всех структурных элементов эноксапарина в изученных препаратах либо полностью попадает в границы диапазона сопоставимости по сравнению с КЛЕКСАНом, либо попадает в диапазон сопоставимости средним значением.  Было отмечено незначительное отличие в степени сульфирования между препаратами, полученными на АФС1 и АФС2, что может быть связано с использованием сырья для производства эноксапарина, полученного из различных источников.  Сопоставимые значения содержания фрагментов ANS,3S и G-(ANS,3S,6S), являющиеся маркером содержания антитромбин-связывающего пентасахарида (-ANAc,6S-G-ANS,3S,6S-I2S-ANS,6S-) позволяют ожидать высокую степень сопоставимости препарата RB-004 с референтным препаратом КЛЕКСАН по анти-Ха активности. |
| Одномерные ЯМР спектры HSQC | Сопоставление содержания моносахаридных и дисахаридных фрагментов, % (сопоставление структуры препаратов) | **Глюкозаминовые моносахариды (содержание, %):**   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **ANAc,6x** | Интервал сопоставимости:  **9.4 - 10.6%**  Выявлено минимальное отличие по среднему значению | **ANS,3S,6x** | Интервал сопоставимости:  **3.4 - 5.0%**  Высокая степень сопоставимости | | **ANAc,6xαRed** | Интервал сопоставимости:  **0.0 - 0.8%**  Выявлено минимальное отличие. Концевой фрагмент низкое влияние на фармакологические свойства | **ANS,6xαRed** | Интервал сопоставимости:  **7.9 - 8.2%**  Выявлено минимальное отличие. Концевой фрагмент низкое влияние на фармакологические свойства | | **ANS,6xβRed** | Интервал сопоставимости:  **0.7 - 1.2%**  Высокая степень сопоставимости | **MNSαRed** | Интервал сопоставимости:  **2.6 - 3.0%**  Выявлено минимальное отличие (в 0,2%) у АФС1 | | **1,6anANS** | Интервал сопоставимости:  **2.0 - 2.5%**  Высокая степень сопоставимости | **1,6anMNS** | Интервал сопоставимости:  **2.3 - 2.7%**  Выявлено минимальное отличие (в 0,1%) у АФС1 | | **ANS,6x** | Интервал сопоставимости:  **68.1 - 69.7%**  Выявлено минимальное отличие (в 0,4%) у АФС2 |  |  |   **Моносахариды уроновых кислот (среднее содержание, %):**   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **G2OH** | Интервал сопоставимости:  **15.1 - 16.3%**  Высокая степень сопоставимости. Выявлено небольшое отличие у АФС1 | **G2S** | Интервал сопоставимости:  **2.4 - 3.0%**  Высокая степень сопоставимости | | **I2OH** | Интервал сопоставимости:  **5.4 - 5.8%**  Выявлено минимальное отличие (в 0,1%) у АФС2 | **I2S** | Интервал сопоставимости:  **50.4 - 53.5%**  Выявлено минимальное отличие у АФС2 | | **Δ4U2S** | Интервал сопоставимости:  **16.4 - 18.3%**  Высокая степень сопоставимости | **Δ4U** | Интервал сопоставимости:  **1.0 - 1.1%**  Высокая степень сопоставимости | | **GalA** | Интервал сопоставимости:  **0.1 - 2.7%**  Высокая степень сопоставимости | **2,3-эпоксид** | Интервал сопоставимости:  **-0.3 - 1.3%**  Высокая степень сопоставимости | | **I2SβRed** | Интервал сопоставимости:  **0.4 - 0.7%**  Высокая степень сопоставимости |  |  | | |
|  |  | **Глюкозаминовые дисахариды (среднее содержание, %):**   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **ANAc,6x-(G)** | Интервал сопоставимости:  **8.6 - 10.1%**  Выявлено минимальное отличие у АФС1 | **ANS,6x-(G)** | Интервал сопоставимости:  **12.0 - 16.4%**  Высокая степень сопоставимости | | **ANAc,6x-(I2x)** | Интервал сопоставимости:  **0.2 - 0.4%**  Высокая степень сопоставимости | **ANS,6x-(I)** | Интервал сопоставимости:  **5.1 - 7.4%**  Высокая степень сопоставимости | | **ANS,6x-(I2S)** | Интервал сопоставимости:  **41.9 - 48.1%**  Высокая степень сопоставимости | **ANS,6x-(GalA)+неизв.** | Интервал сопоставимости:  **0.0 - 3.3%**  Высокая степень сопоставимости |   **Дисахариды уроновых кислот (среднее содержание, %):**   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **G-(ANAc,6x)** | Интервал сопоставимости:  **3.8 - 4.4%**  Выявлено минимальное отличие (в 0,1%) | **G-(ANS,6X)** | Интервал сопоставимости:  **7.8 - 9.1%**  Высокая степень сопоставимости | | **G-(ANS,3S,6x)** | Интервал сопоставимости:  **3.0 - 3.4%**  Высокая степень сопоставимости | **I-(ANy')** | Интервал сопоставимости:  **0.9 - 1.1%**  Выявлено минимальное отличие (в 0,1%) | | **I-(ANy',6S)** | Интервал сопоставимости:  **4.2 - 4.9%**  Высокая степень сопоставимости | **I2S-(ANy',3x,6x)** | Интервал сопоставимости:  **47.1 - 50.5%**  Высокая степень сопоставимости | | **Связывающий регион (LR)**  Интервал сопоставимости:  **1,0 – 1,6%**   |  |  | | --- | --- | | **RB-004 АФС1** | 0.8-1.2% | | **RB-004 АФС2** | 1.4-1.6% |   Высокая степень сопоставимости | | **Отношение I/G (идуроновых и глюкуроновых кислот)**  Интервал сопоставимости:  **2,8 – 3,2%**   |  |  | | --- | --- | | **RB-004 АФС1** | 3.1-3.2% | | **RB-004 АФС2** | 2.8-2.9% |   Для Высокая степень сопоставимости | | | |
| 4. | Дисахариды и олигосахариды после гидролиза гепариназой | Сопоставление содержания дисахаридов и олигосахаридов (сопоставление структуры препаратов) | Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) | **Полуколичественное сравнение сигналов различных пиков нормированных на сигнал пика 16**    **Отношение пиков к пику 16 (%)** | | Пики тетрасахаридов № 18, 19, 21, 25, 30, 31, 32 и 33, относительное содержание которых четко коррелирует с содержанием структурного пентамера, ответственного за связывание с фактором Ха, и характеризующего антитромбическую активность НМГ, показывают высокую степень сопоставимости. Среди них только у RB-004 АФС 1, относительное содержание незначительно выходит за границы диапазона сопоставимости.  Другие фрагменты, по которым было отмечено существенное отличие (кратное) от референтного препарата КЛЕКСАН касались пиков №1, 8, 23 и 28. Пик №1 относится к связывающему региону и не оказывает какого-либо существенного влияния на эффективность и безопасность НМГ. Различия в пиках №8 также связаны со структурной гетерогенностью гепаринов, получаемых из различного сырья и также не оказывают существенного влияния на свойства. Различия в пиках №23 и №28 связаны со технологическим процессом производства НМГ, однако вес этих пиков в структуре достаточно не велик, чтобы оказывать существенное влияние на биологические свойства продуктов. Из основных пиков с высоким содержанием (>5%) можно отметить более низкое значение в пике 10 у АФС 1, который не относится к АТ связывающей последовательности, но потенциально может влиять на вторичные взаимодействия (тромбин, PF4) и безопасность. Однако суммарное содержание структурно близких по составу и плотности заряда пиков 9 и 10 попадает в пределы сопоставимости, и таким образом, влияния на свойства не ожидается. В отношении небольших различий в остальных минорных пиках (только отдельные значения выходили за границы диапазона сопоставимости и не более чем на 10% от верхней или нижней границы сопоставимости, не ожидается их серьезного влияния на фармакологические свойства препарата. |
| 5. | Средняя молекулярная масса и молекулярно-массовое распределение цепей:  - до 2000 Да  - от 2000 Да до 8000 Да | Сопоставление средней молекулярной массы и молекулярно-массового распределения | Эксклюзионная хроматография | Средняя молекулярная масса и молекулярно-массовое распределение в препарате RB-004 находится в пределах, установленных в НД на препарат. Подтверждена высокая степень сопоставимости – препаратов по средней молекулярной массе и молекулярно-массовому распределению. | | Подтверждена высокая степень сопоставимости препаратов по средней молекулярной массе и молекулярно-массовому распределению. |
| 6. | рН | Сопоставление pH препаратов | Потенциометрический метод | рН препаратов RB-004 и КЛЕКСАН находятся в установленном по нормативной документации диапазоне от 5,0 до 7,5.  **Средние значения рН:**   |  |  | | --- | --- | | RB-004 | Фраксипарин | | 7.0-7.1 | 6.5-7.0 | | | рН обоих препаратов находится в пределах, установленных нормативной документацией. |
| 7. | Содержание сульфатов | Сопоставление содержания свободных сульфатов | Метод ионной хроматографии | |  | | --- | | **Содержание сульфат-ионов (%)** |   100 % значений не превышают верхнюю границу сопоставимости | | Содержание свободных сульфатов в препаратах RB-004 и КЛЕКСАН меньше 0,5 % (в пределах установленных Европейской фармакопеей на субстанцию эноксапирина натрия). Содержание сульфатов в сериях RB-004 не превышает таковые в препарате КЛЕКСАН. Свободные сульфаты в низких концентрациях в растворе существенно не влияют на фармакологические свойства препарата, и на связывание эноксапарина натрия с антитромбином и PF4. Таким образом, более низкое содержание в препарате RB-004 по сравнению с оригинальным препаратом не является физиологически значимым. |
| **Биологические методы** | | | | | | |
| 8. | Связывание с PF4:  - размер комплекса НМГ-PF4,  - заряд комплекса НМГ-PF4 | Определение свойств комплекса Эноксапарин/PF4 (оценка потенциала иммуногенности) | Фотонная корреляционная спектроскопия (метод динамического светорассеяния). | **Размер комплекса НМГ-PF4**   |  |  | | --- | --- | | Зависимость размера комплекса PF4/эноксапарин от молярного соотношения в растворе | Зависимости размера комплекса от его заряда имеют характерную для НМГ форму колокола, а максимальные значения размера комплекса PF4/Эноксапарин хорошо соотносятся с описанными значениями для препаратов эноксапарина. Значения имеют характерный максимум при PHR 3.2 для всех образцов, что характеризует одинаковый профиль взаимодействия препаратов RB-004 и КЛЕКСАН с PF4. |   **Заряд комплекса НМГ-PF4**   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | Зависимость Zp комплекса PF4/эноксапарин от молярного соотношения в растворе     |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Образец** | | **PHR Zeta Potential = 0** | | | **Клексан границы сопоставимости** | | | | | **3,95-5,10** | | | | | **RB-004 АФС1** | | **RB-004 АФС2** | | | 070521 | 4,7 | 110521 | 4,8 | | 090521 | 3,8 | 080521 | 3,5 | | 100521 | 4,2 | 120521 | 4,7 | | Связывание нефракционированного гепарина с PF4 происходит при более высоких соотношениях PHR по сравнению с эноксапарином вследствие более высокой молекулярной массы и более сильному взаимодействию с белком, что характеризуется высоким значением PHR при ZP=0. Изотермы связывания всех образцов эноксапарина натрия лежат в одной области и характеризуются близкими значениями PHR при ZP=0. Два образца серий 090521 для RB-004 АФС1 и 080521 для RB-004 АФС2 выходят за нижнюю границу интервала сопоставимости. Более низкие значения указываются на более слабое взаимодействие с PF4 и, как следствие, более низкий риск развития ГИТ. применения данных препаратов | | | Методами, основанными на измерении динамического светорассеяния и дзета-потенциала исследован состав, размер и поверхностный заряд комплекса PF4/ эноксапарин, который образуют препараты RB-004 и КЛЕКСАН. Показано, что размер комплекса PF4/ эноксапарин характерен для НМГ и характеризуется высокой степенью сопоставимости для исследуемого и референтного препарата. Форма зависимостей дзета-потенциала и состава комплекса также типична для НМГ. Нулевая точка заряда комплексов PF4/эноксапарин реализуется при одинаковых соотношениях PHR для всех образцов эноксапарина и существенно ниже нефракционированного гепарина. Два образца препарата RB-004 показали более низкое сродство к PF4 по сравнению с КЛЕКСАНОМ, что может отражать меньший риск в отношении иммуногенности и индукции ГИТ и более высокий профиль безопасности при клиническом применении. |
| 9. | Анти-IIа активность | Сопоставление специфической биологической активности *in vitro* | Ферментативный метод |  | | Подтверждена высокая степень сопоставимости препаратов по анти-IIа активности. Параметр влияет на эффективность (определяет уровень спецификой активности). Учитывая отсутствие различий по параметру, вероятность отличий *in vivo* минимальна. |
| 10. | Анти-Xа активность | Сопоставление специфической биологической активности *in vitro* | Ферментативный метод |  | | Подтверждена высокая степень сопоставимости препаратов по анти-Ха активности. Параметр влияет на эффективность (определяет уровень спецификой активности). Учитывая отсутствие различий по параметру, вероятность отличий *in vivo* минимальна. |
| 11. | Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) | Сопоставление специфической биологической активности *in vitro* | Коагулометрический метод | Методом АЧТВ определено влияние препаратов RB-004 и КЛЕКСАН на время свертывания плазмы крови.   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **АЧТВ в плазме с исследуемыми препаратами при разных разведениях, сек** | | | | | **Разведение 5 000** | **Разведение 10 000** | **Разведение 20 000** | **Разведение 40 000** | | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. | |  |  |  |  | | | Подтверждена высокая степень сопоставимости препаратов по влиянию на время свертывания плазмы крови (по АЧТВ). |
| 12. | Время свертывания плазмы крови | Сопоставление специфической биологической анти-Xa активности *in vitro* | Коагулометрический метод - ГепТест | Методом ГепТест определено влияние препаратов RB-004: и КЛЕКСАН на время свертывания плазмы крови.   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Время свертывания плазмы (ГепТест) при разных разведениях, сек** | | | | **Разведение 10 000** | **Разведение 20 000** | **Разведение 40 000** | | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. | Подтверждена высокая степень сопоставимости – 100% значений RB-004 в интервале соп-ти. | |  |  |  | | | Подтверждена высокая степень сопоставимости препаратов по влиянию на время свертывания плазмы крови (по ГепТесту) в части анти-Ха активность. |

Подводя итог, можно заключить, что по основным показателям подтверждена сопоставимость препарата RB-004, раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл (АО «Р-Фарм», Россия) и препарата Клексан®, раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл (Санофи-Авентис Франс, Франция). Выявленные отличия минимальны и незначительны, и связаны с вариабельностью состава исходного гепарина, используемого для получения субстанций, входящих в состав препаратов. Риск отличий по клиническим показателям между препаратами является минимальным, учитывая высокую степень сопоставимости по всем исследованиям по показателям специфической активности.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Раствор для инъекций.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

Состав вспомогательных веществ лекарственного препарата RB-004 соответствует составу референтного препарата Клексан® (см. табл. 2-17 и 2-18).

**Таблица 2-17.** Состав лекарственного препарата RB-004, раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл (АО «Р-Фарм», Россия); состав препарат приведен из расчета на 1 мл.

|  | **на 1 мл** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |
| Эноксапарин натрия | 10000 МЕ анти-Xa-факторной активности\* |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
| Вода для инъекций | До 1 мл |
| **Примечание:**  \* 100 мг/мл соответственно при активности действующего вещества 100 анти-Xa МЕ/мг. | |

**Производитель ГЛФ:** АО «Р-Фарм», Россия.

**Производитель АФС:** Хэбэй Чаншань Биокемикал Фармасьютикал Ко., Лтд, Китай (АФС 1); Хубэй Энорэй Биофармасьютикал Ко.Лтд., Китай (АФС 2).

**Таблица 2-18.** Состав лекарственного препарата Клексан®, раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл (Санофи Авентис Франс, Франция); состав препарат приведен из расчета на 1 мл.

|  | **на 1 мл** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |
| Эноксапарин натрия | 10000 МЕ анти-Xa-факторной активности \* |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
| Вода для инъекций | До 1 мл |

### 2.2.4 Форма выпуска

Раствор для инъекций, по 0,2, 0,4, 0,6 0,8 и 1,0 мл в однодозовый стеклянный шприц из нейтрального стекла I гидролитического класса, вместимостью 1 мл с градуировкой и наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком. В планируемом клиническом исследвоании будет использован препарат фасовкой по 0,8 мл.

На шприц наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся этикетку. По 2 шприца упаковывают в блистер из пленки поливинилхлоридной. По 5 блистеров (по 10 шприцев) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного или импортного. Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25ºС.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

## Список литературы

1. FDA. Lovenox (Enoxaparin sodium injection) for subcutaneous and intravenous use. Highlights of prescribing information. Revised Dec 2009. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2009/020164s085lbl.pdf
2. Sanofi-aventis Canada Inc. LOVENOX® (Enoxaparin sodium solution for injection, manufacturer’s standard). Product Monograph. Sep 11, 2018. <https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00047708.PDF>
3. FDA DRAFT GUIDANCE. Statistical Approaches to Evaluate Analytical Similarity Guidance for Industry. September 2017.
4. L. Daoyuan, C. Lequan, J. Lan, X. Xiaohui, D. Xuzhao, J. Shengli, C. Lianli, Mapping of low molecular weight heparins using reversed phase ion pair liquid chromatography–mass spectrometry, Carbohydrate Polymers 99 (2014) 339– 344, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.074>
5. J. M. Fasciano, N. D. Danielson, Ion chromatography for the separation of heparin and structurally related glycoaminoglycans: A review, J. Sep. Sci. 39 (2016) 1118–1129, doi: 10.1002/jssc.201500664.
6. C. N. Beecher, M. S. Manighalam, A. F. Nwachuku, C. K. Larive, Screening enoxaparin tetrasaccharide SEC fractions for 3-O-sulfo-N-sulfoglucosamine residues using [1H,15N] HSQC NMR, Anal. Bioanal. Chem. 408 (2016) 1545–1555, doi: 10.1007/s00216-015-9231-z.
7. A. Bisio, E. Urso, M. Guerrini, P. de Wit, G. Torri, A. Naggi, Structural Characterization of the Low-Molecular-Weight Heparin Dalteparin by Combining Different Analytical Strategies, Molecules 22 (7) (2017) 2-17, doi:10.3390/molecules22071051.
8. L. Mauri, M. Marinozzi, N. Phatak, M. Karfunkle, K. St. Ange, M. Guerrini, D. A. Keire, R. J. Linhardt, 1D and 2D-HSQC NMR: Two Methods to Distinguish and Characterize Heparin From Different Animal and Tissue Sources, Frontiers in Medicine 6 (2019) 78-89, doi: 10.3389/fmed.2019.00142.
9. S. Bertini, J. Fareed, L. Madaschi, G. Risi, G. Torri, A. Naggi, Characterization of PF4-Heparin Complexes by Photon Correlation Spectroscopy and Zeta Potential, Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 23 (2017) 725-734, doi: <https://doi.org/10.1177/1076029616685430>
10. L. Bara, S. Combe-Tanzali, J. Conard, M.H. Horellou, M. Samama, Laboratory Monitoring of a Low Molecular Weight Heparin (Enoxaparin) with a New Clotting Test (Heptest), Haemostasis 17 (3) (1987) 127-133, doi: 10.1159/000215570.
11. P.J. Campbell, M.A. Tirvengadum, W. Pickering, H. Cohen, K.E. Ryan, Heptest: a suitable method for monitoring heparin during pregnancy, Clin. Lab. Haematol 21 (1999) 193–199, doi: 10.1046/j.1365-2257.1999.00208.x.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Лекарственный препарат RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия), раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл, представляет собой биоаналог эноксапарина натрия, который по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировкам полностью соответствует оригинальному препарату эноксапарина – Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция). На первом этапе исследования сопоставимости биоаналогов было проведено тщательное изучение структуры, физико-химических и биологических свойств RB-004 в сравнении с оригинальным препаратом Клексан®, которые подтвердили сопоставимость препаратов.

Следующим этапом в изучении сопоставимости биоаналогов является этап сравнительных доклинических исследований. Программа сравнительных доклинических исследований включала: фармакодинамические исследования *in vitro* (исследование содержания гистамина на подвздошной кишке морской свинки), фармакодинамические исследования *in vivo* (исследование фармакологической активности на модели венозного и артериального тромбоза у крыс), фармакокинеческие/фармакодинамические исследования (оценка анти-Xa и анти-IIa активности, а также оценка степени высвобождения ингибитора пути тканевого фактора, АЧТВ у крыс), а также токсикологические исследования (изучение хронической токсичности с оценкой местно-раздражающего действия у крыс при введении препарата в течение 2-х недель, с последующим наблюдением в течение 2-х недель). Программа доклинической разработки была разработана на основании имеющийся литературы о доклинических исследованиях биоаналогов НМГ и с учетом международных регуляторных требований (ЕАЭС, EMA) к таким исследованиям, прежде всего, Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

В проведённых сравнительных доклинических исследованиях была подтверждена эквивалентность фармакокинетических, фармакодинамических и токсикологических свойств исследуемого препарата RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция). В исследовании фармакологической активности препаратов RB-004 (активная фармацевтическая субстанция 1- АФС1 и АФС2) и Клексан ® на модели артериального и венозного тромбоза у крыс было показано, что исследуемый препарат RB-004 (АФС1 и АФС2) и препарат сравнения Клексан ® обладают аналогичной антитромботической активностью и эффективно препятствуют тромбообразованию. Исследование параметров фармакодинамики/фармакокинетики после однократного подкожного введения препаратов RB-004 (АФС1 и АФС2) и Клексан ® крысам продемонстрировало отсутствие статистически значимых отличий по следующим параметрам активности препаратов: анти-Ха- и анти-IIa-активности, активации TFPI и динамике АЧТВ. Также показано, что ни исследуемый препарат RB-004 (АФС1 и АФС2), ни препарат сравнения Клексан® не содержат гистамин. Исследование хронической токсичности препаратов RB-004 (АФС1 и АФС2) и Клексан ®, в рамках которого препарат вводили крысам подкожно в течение 14 дней с периодом последующего восстановления 14 дней, не выявило признаков хронической токсичности исследуемых препаратов, а также наличия у них местно-раздражающего действия. Согласно полученным результатам, при подкожном введении препаратов, гематологические показатели, биохимия, миелограмма, показатели мочи, ЭКГ, поведенческие реакции опытных групп не отличались от контрольных. Отклонений в структуре внутренних органов крыс при некропсии не выявлено.

Учитывая показанную эквивалентность свойств согласно сравнительным аналитическим и доклиническим исследованиям биоаналога RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция), ожидается, что их доклинические свойства также будут эквивалентны. В связи с этим, для прогнозирования токсического действия RB-004, представляется возможной экстраполяция доклинических данных, полученных для оригинального препарата Клексан® (возможное упоминание альтернативного торгового наименования Lovenox®), при его разработке. Соответственно, данные доклинических исследований оригинального препарата эноксапарина натрия, из открытых источников литературы,также представлены в настоящем разделе.

Данные по токсичности эноксапарина натрия из открытых литературных источников показали: значение LD50 для эноксапарина после подкожного введения мышам составило 6700 мг/кг у самцов и 8100 мг/кг у самок, а после внутривенного введения - 2340 мг/кг как у самцов, так и у самок, LD50 у крыс составило >46,4 мг/кг у самцов и самок после подкожного введения, а после внутривенного - 1660 и 1810 мг/кг у самцов и самок, соответственно. Значение LD50 после внутривенного введения собакам составило >2150 мг/кг. При этом, клинические дозировки составляют до 2 мг/кг/день.

В исследованиях хронической токсичности, были установлены вероятные мишени токсического действия – кровь и лимфатическая система (вследствие действия эноксапарина натрия на систему свертывания крови), гепатобилиарная система (повышение уровня печеночных ферментов) и локальные места инъекции препарата.

Генотоксичность у эноксапарина натрия не выявлена, длительные исследования канцерогенности препарата не проводились. Также, эноксапарин натрия не обладает репродуктивной и онтогенетической токсичностью. В исследовании на крысах никакого влияния на фертильность или способность к спариванию не наблюдалось, в том числе для поколения F1. При уровнях доз эноксапарина натрия, вызывающих признаки материнской токсичности у крыс и кроликов (30 мг/кг/день), не выявлено тератогенных эффектов.

В проведенных доклинических исследованиях с длительным введением препарата были выявлены нежелательные явления в месте инъекции у собак, в частности местное кровоизлияние, у крыс, а именно воспаление, кровоизлияния и некроз в месте инъекции, а у обезьян – воспаление и кровоизлияния. Сходные реакции довольно часто отмечаются при применении эноксапарина натрия в клинических условиях.

Таким образом, можно сделать вывод, что, на основании имеющихся на текущий момент доклинических данных, исследуемый препарат RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) полностью соответствует по фармакологической активности и профилю токсичности хорошо изученному оригинальному препарату Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция), а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования, с целью осуществления его последующей регистрации.

## 3.1. Литературные данные о доклинических исследованиях оригинального препарата эноксапарина натрия

### 3.1.1. Доклиническая фармакология

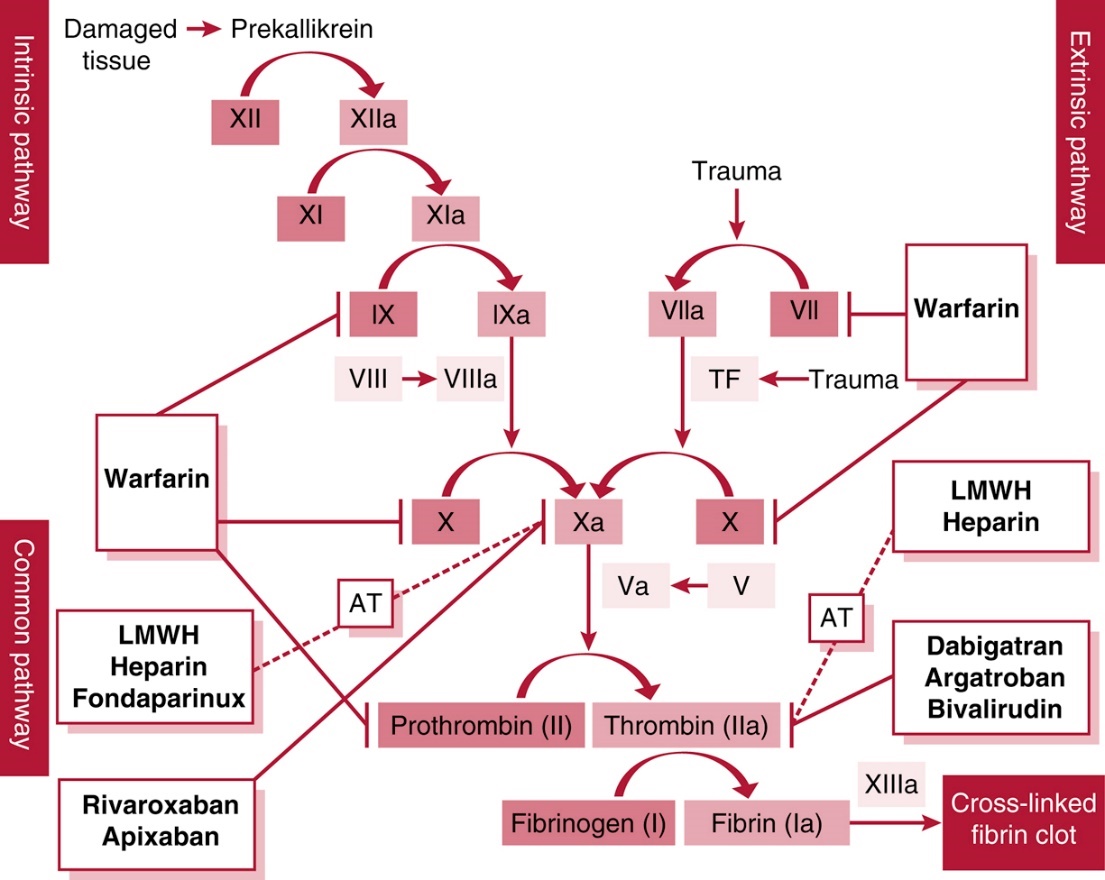
**3.1.1.1. Механизм действия**

Нормальный гемостаз включает последовательность взаимосвязанных реакций, которые приводят к агрегации тромбоцитов (первичный гемостаз) и активации факторов свертывания крови (вторичный гемостаз) для создания прочного сосудистого уплотнения.

Первичный гемостаз представляет собой немедленную, но временную реакцию на повреждение сосуда, когда тромбоциты и фактор фон Виллебранда (vWF) взаимодействуют с образованием первичной гемостатической пробки.

Вторичный гемостаз приводит к образованию фибринового сгустка (рис. 3-1). Повреждение приводит к попаданию в кровь внесосудистого тканевого фактора, который инициирует активацию факторов VII и X и протромбина. Последующая активация факторов XI, VIII и V приводит к образованию тромбина, превращению фибриногена в фибрин и образованию прочного сгустка [[1](https://www.unboundmedicine.com/washingtonmanual/index/Washington-Manual-of-Medical-Therapeutics/Topics/A)].

**Рисунок 3-1**. Каскад коагуляции и точки приложения действия современных антикоагулянтов [[1](https://www.unboundmedicine.com/washingtonmanual/index/Washington-Manual-of-Medical-Therapeutics/Topics/A)].



Примечание: Сплошные стрелки указывают на активацию. Сплошные или пунктирные линии, которые переходят в вертикальную линию, связанные с препаратами, представляют собой точку воздействия. Внешний путь включает правую верхнюю часть каскада над фактором X. Внутренний путь включает левую верхнюю часть каскада над фактором X. Общий путь включает нижнюю часть каскада от фактора X и ниже.

Эноксапарин натрия - это НМГ, полученный деполимеризацией стандартного гепарина. Он состоит из сложного набора олигосахаридов, которые еще полностью не охарактеризованы. Большинство компонентов имеют структуру 4-энопиранозоуроната на невосстанавливающем конце цепи, около 20% (диапазон от 15% до 25%) содержат 1,6-ангидропроизводное на восстанавливающем конце цепи. Средняя молекулярная масса составляет около 4500 Да.

Эноксапарин натрия оказывает антитромботическое действие. Он проявляет высокую способность к связыванию с белком плазмы крови антитромбином III (АТ III). Это связывание приводит к ускоренному ингибированию фактора Ха, чем и обусловлен высокий антитромботический потенциал эноксапарина натрия [2] (рис. 3.1). В меньшей степени, это связывание вызывает ингибирование фактора IIa, что приводит к высокому соотношению активности анти-Ха к активности анти-IIa (примерно 4,0 в исследованиях *in vitro*) по сравнению с нефракционированным гепарином, для которого это соотношение равно единице.

Кроме анти-Ха/IIа активности, также выявлены дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия как у здоровых людей и пациентов, так и на моделях животных. Это включает АТ-III-зависимое ингибирование других факторов свертывания, как фактор VIIa, активацию высвобождения TFPI, а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровоток. Эти факторы обеспечивают антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия в целом.

При применении эноксапарина натрия в профилактических дозах он незначительно изменяет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на степень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов [2].

**3.1.1.2. Доклиническая фармакодинамика**

Фармакодинамический эффект эноксапарина натрия в первую очередь связан с его анти-Ха активностью, составляющей примерно 100 МЕ/мг и с анти-IIa активностью, примерно 28 МЕ/мг. Отношение анти-Xa к анти-IIa активности для эноксапарина натрия составляет около 4:1, тогда как для гепарина - 1:1. Концентрация эноксапарина натрия в крови непосредственно не измеряется, вместо этого оценивается его влияние на механизмы свертывания, то есть уровень анти-Ха активности [3].

**Фармакодинамика *in vitro* и *ex vivo***

Большинство исследований *in vitro* и *ex vivo,* проведенных на обогащенной тромбоцитами плазме животных, в первую очередь с использованием коллагена в качестве индуктора, указывают на несколько меньшее влияние эноксапарина, по сравнению с нефракционированным гепарином на агрегацию тромбоцитов, и эти данные объясняют меньший геморрагический эффект эноксапарина по сравнению с нефракционированным гепарином в моделях на животных [4].

Хорошо известным побочным эффектом длительного лечения гепарином является остеопороз. В исследовании *in vitro* с использованием мышиных остеобластов как НФГ, так и эноксапарин ингибировали образование костной ткани. Однако, для достижения эквивалентных эффектов требовались в 6–8 раз более высокие концентрации эноксапарина натрия [5].

**Фармакодинамика *in vivo***

***Антитромботическая активность***

Антитромботическое действие эноксапарина натрия изучалось после подкожного и внутривенного введение 5 видам животных: хомякам, кроликам, собакам, обезьянам и овцам, и было подтверждено методом петли Чендлера *in vitro*. Показано, что животные, которым предварительно вводили эноксапарин натрия в дозах от 25 до 1250 анти-Ха МЕ/кг, были защищены от образования тромбов при воздействии известных сильнодействующих тромбогенов, таких как АДФ, тромбопластин человека, 70% спирт, эллаговая кислота, электрическая стимуляция при введении концентрата протромбинового комплекса/яда гадюки Рассела (PCC/RVV). Этот эффект был дозозависимым и высокоспецифичным для тромбов, образование которых было связано с индукцией фактора Ха, даже при очень низких дозах эноксапарина натрия. Кроме того, когда эноксапарин натрия вводили после тромбогенов, он тормозил дальнейшее развитие уже сформировавшегося тромба у кроликов [3].

Мощность антитромботического действия эноксапарина была аналогична таковой для гепарина у всех исследованных животных, хотя при введении эноксапарина натрия в оптимальных дозах его действие было более мощным и устойчивым. Оба препарата также значительно снижали уровень отложения фибрина после индукции образования сгустка крови в артериовенозном шунте у кроликов. Однако антитромбоцитарные и анти-IIa эффекты эноксапарина натрия и гепарина резко отличались. В отличие от гепарина, эноксапарин проявлял лишь слабую анти-IIa активность, а снижение числа тромбоцитов, вовлечённых в образование тромба было очень незначительным. Это свидетельствует о том, что эноксапарин натрия либо действует независимо от тромбоцитов, либо препятствует их связыванию с фактором Ха [3].

***Антикоагулянтная активность***

Эноксапарин натрия обладает антикоагулянтной активностью как при подкожном, так и при внутривенном введении кроликам, собакам, обезьянам и крысам. Однако, дозы для проявления антикоагулянтной активности значительно выше, чем требуется для антитромботической активности. При подкожном введении эноксапарина натрия кроликам в дозах от 313 до 1330 анти-Ха МЕ/кг, препарат удлинял время свертывания крови (ТВ и АЧТВ), ингибировал факторы Ха и IIа, но не удлинял протромбиновое время (ПВ).

При подкожном введении эноксапарина натрия обезьянам в дозах до 1000 анти-Ха МЕ/кг, препарат не влиял на время кровотечения, в том числе в период ожидаемого максимального эффекта (3-6 часов после инъекции). В течение этого периода среднее ингибирование анти-IIa активности составило 37-40%. Повторные подкожные и внутривенные дозы эноксапарина обезьянам в течение еще 4 дней также не влияли на время кровотечения. Напротив, время кровотечения значительно увеличивалось при применении гепарина и имело дозозависимый характер [3].

Сульфат протамина был эффективен для нейтрализации анти-IIa активности эноксапарина натрия у кроликов, но не полностью подавлял его анти-Ха активность, а также действие эноксапарина на АЧТВ или ТВ. У обезьян протамин сульфат быстро нейтрализовал анти-IIа активность эноксапарина натрия и его действие на ТВ, но анти-Ха активность препарата была лишь частично нейтрализована [3].

***Фибринолиз***

При подкожном введении эноксапарина натрия кроликам его фибринолитическая активность была незначительной или отсутствовала вовсе. Однако, некоторая фибринолитическая активность наблюдалась после внутривенных инъекций кроликам и обезьянам. Эноксапарин не проявлял фибринолитической активности в плазме крови человека *in vitro*, но повышал уровень тканевого фактора плазминогена в организме добровольцев после повторного подкожного введения в дозах 7500 и 12500 анти-Ха МЕ/день [3].

***Другое фармакологическое действие***

Эноксапарин натрия повышал активность липазы плазмы у кроликов после подкожного введения относительно высоких доз препарата (1300 антиХа МЕ/кг). Эноксапарин также приводил к увеличению уровня неэтерифицированных жирных кислот в плазме, но не влиял на уровень холестерина, триглицеридов или фосфолипидов в плазме.

Эноксапарин не вызывал каких-либо изменений среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений или отклонений на ЭКГ у кроликов под наркозом. Кроме того, препарат не влиял на потребление воды и результаты анализа мочи, а также не вызывал появления признаков скрытого кровотечения в стуле животных [3].

**3.1.1.3. Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Фармакологических исследований возможных взаимодействий между эноксапарином натрия и другими препаратами не проводилось [3].

### 3.1.2. Доклиническая фармакокинетика

Доклиническая ФК эноксапарина натрия изучалась на крысах, новозеландских кроликах и приматах.

Самцам крыс линии Вистар (n=5) эноксапарин натрия (оригинальный препарат под торговым наименованием Levonox®) вводили подкожно в дозе 3 мг/кг. В таблице 3-1 представлены ФК/ФД показатели анти-Ха и анти-IIa активности, измеренные в этом исследовании.

**Таблица 3-1.** ФК/ФД показатели анти-Ха и анти-IIa активности эноксапарина после однократного подкожного введения крысам [6].

| **Показатель** | **Анти-Ха активность,**  **среднее ± СО** | **Анти-IIa активность,**  **среднее ± СО** |
| --- | --- | --- |
| T1/2, ч | 5,284 **±** 0,173 | 5,499 **±** 0,145 |
| Amax, МЕ/мл | 0,1063 **±** 0,0031 | 0,0237 **±** 0,000745 |
| Tmax, ч | 2 **±** 0,000 | 2 **±** 0,000 |
| AUEC(0-t), МЕ/л \* ч | 1,082 **±** 0,0219 | 0,241 **±** 0,0079 |
| AUEC(0-∞), МЕ/л \* ч | 1,132 **±** 0,025 | 0,254 **±** 0,0085 |
| MRT(0-∞), ч | 10,714 **±** 0,622 | 11,864 **±** 0,485 |
| Примечание:  СО – стандартное отклонение | | |

Самцам новозеландских кроликов (n=6) эноксапарин натрия вводили подкожно в дозе 3 мг/кг. В таблице 3-2 представлены ФК/ФД показатели анти-Ха активности, измеренные в этом исследовании.

**Таблица 3-2.** ФК/ФД показатели анти-Ха активности эноксапарина после однократного подкожного введения кроликам [7].

| **Показатель** | **Анти-Ха активность,**  **среднее ± СО** |
| --- | --- |
| T1/2, ч | 3,971 **±** 1,029 |
| Ke, 1/ч | 0,186 **±** 0,053 |
| Cl/F, л/ч/кг | 166,965 **±** 17,062 |
| AUEC(0-t), МЕ/л \* ч | 3,675 **±** 0,37 |
| AUEC(0-∞), МЕ/л \* ч | 3,764 **±** 0,387 |
| Tmax, ч | 2,667 **±** 1,033 |
| Amax, МЕ/мл MRT(0-∞), ч | 0,397 **±** 0,029 |
| Примечание:  СО – стандартное отклонение | |

Макакам-резусам (n=8) эноксапарин натрия (оригинальный препарат под торговым наименованием Levonox®) вводили подкожно в дозе 1 мг/кг. В таблице 3-3 представлены ФК/ФД показатели анти-Ха и анти-IIa активности, измеренные в этом исследовании.

**Таблица 3-3.** ФК/ФД показатели анти-Ха и анти-IIa активности эноксапарина после однократного подкожного введения макакам-резусам [8].

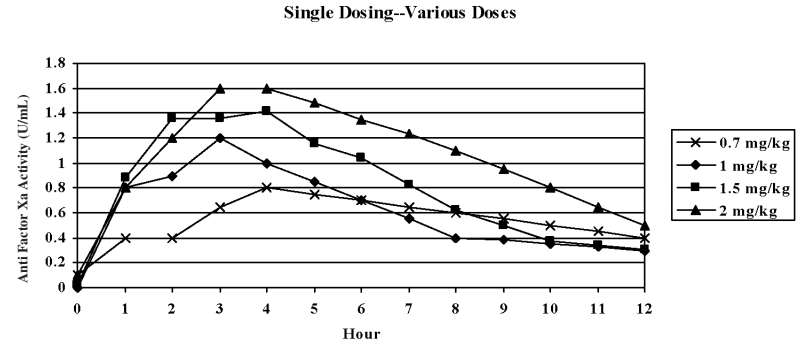
| **Показатель** | **Анти-Ха активность,**  **среднее ± СО** | **Анти-IIa активность,**  **среднее ± СО** |
| --- | --- | --- |
| T1/2, ч | 6,10 **±** 0,92 | 6,93 **±** 2,53 |
| AUEC(0-∞), мкг/л \* ч | 103,66 **±** 14,37 | 68,65 **±** 12,67 |
| Cl, мл/(кг\*ч) | 11,39 **±** 1,98 | 17,62 **±** 2,63 |
| Vd, мл/кг | 104,00 **±** 27,69 | 126,09 **±** 36,65 |
| Примечание:  СО – стандартное отклонение | | |

**Всасывание**

В доклинических исследованиях эноксапарина натрия время достижения максимальной анти-Ха активности составляло около 2-3 часов после подкожного введения. В исследовании на крысах отношение анти-Ха и анти-IIa активности составляло примерно 4,5:1, у кроликов – 3,5:1, в то время, как у обезьян – примерно 2:1 [6-8]

В ветеринарном исследовании на самцах собаки породы грейхаунд исследовалась фармакокинетика эноксапарина натрия после однократного подкожного введения в дозах 0,7, 1, 1,5 и 2 мг/кг [9]. Каждая дозовая группа включала по одному животному. Согласно результатам исследования, биодоступность была высокой, а абсорбция составляла примерно 100% [9]. Как видно на рис. 3-2, фармакокинетика эноксапарина натрия является линейной.

**Рисунок 3-2.** ФК-кривые, полученные после однократного подкожного введения эноксапарина натрия собакам в различных дозах [9].



**Распределение и метаболизм**

Объем распределения анти-Ха активности эноксапарина натрия невысокий и приближается к объему циркулирующей крови, что свидетельствует о низкой способности препарата аккумулироваться в тканях. В исследовании тканевого распределения эноксапарина у крыс показало, что меченный 99mTc эноксапарин преимущественно накапливается в печени, почках и селезенке [10]. Эти результаты подтверждают, что печень играет важную роль в регуляции метаболизма и активности НМГ.

**Выведение**

В доклинических исследованиях эноксапарина натрия время полувыведения анти-Ха активности составляло около 4-6 часов. Время полувыведения анти-IIa активности было примерно на 1 ч дольше, чем время полувыведения анти-Ха активности у соответствующего вида животного [6-8].

Представляется вероятным, что, как и для других низкомолекулярных гепаринов, основной путь выведения эноксапарина — почечный. Вклад насыщаемых механизмов элиминации, например, посредством эндотелиальных и ретикуло-эндотелиальных клеток, минимальный [10].

**3.1.3. Токсикологические исследования**

**3.1.3.1. Токсичность при однократном введении**

Острая токсичность эноксапарина натрия изучалась у представителей обоих полов нескольких видов животных. Результаты представлены в таблице ниже.

**Таблица 3-4.** Основные результаты исследований острой токсичности эноксапарина [3].

| **Вид животного** | **Способ введения** | **LD50 (мг/кг)** |
| --- | --- | --- |
| ***Мыши (линии NMRI)*** |  |  |
| M (N=40) | п/к | 6700 (5027-8930) |
| F (N=40) | п/к | 8100 (6326-10371) |
| M (N=35) | в/в | 2340 (2066-2650) |
| F (N=30) | в/в | 2340 (2122-2580) |
| ***Крысы (линии Sprague-Dawley)*** |  |  |
| M (N=40) | п/к | >46,4\* |
| F (N=40) | п/к | >46,4\* |
| M (N=35) | в/в | 1660 (1518-1816) |
| F (N=40) | в/в | 1810 (1625-2017) |
| ***Собаки (породы бигль)*** |  |  |
| (N=3) | в/в | >2150 |
| **Примечание:**  \* Линейной зависимости между смертностью и дозой не выявлено.  M – самцы; F – самки.  п/к – подкожное введение; в/в – внутривенное введение. | | |

После внутривенного введения эноксапарина натрия основные признаки острой токсичности у мышей и крыс включали атаксию, одышку с легким мидриазом, короткие тонические судороги и смерть. После подкожного введения признаки интоксикации включали атаксию, одышку, цианоз и, иногда, лежание на животе, состояние комы и смерть. У собак признаки интоксикации включали полипноэ, тахикардию, легкое возбуждение, седативный эффект, лежание на боку, слюнотечение, мидриаз и потерю окулопальпебрального рефлекса. У всех собак наблюдалось полное восстановление [3].

**3.1.3.2. Токсичность при многократном введении**

Исследования подострой и хронической токсичности проводились на крысах, собаках и обезьянах. Видовых различий в токсичности эноксапарина не выявлено; у всех животных были изменения в показателях анализа крови и массе органов, отражающие физиологическую адаптацию животных к длительному лечению антикоагулянтами, сопровождавшемуся кровотечениями.

В исследованиях подострой токсичности самая высокая нетоксичная доза при введении эноксапарина в течение 13 недель составляла 3 мг/кг/день у крыс и 6,5 мг/кг/день у собак. В 26-недельных исследованиях самая высокая нетоксичная доза при подкожном введении составила 3 мг/кг/день у крыс и обезьян [3].

**Исследования у крыс**

***13-недельное исследование, подкожное введение***

Крысам Вистар эноксапарин натрия вводили подкожно в дозах 3, 6,5 или 15 мг/кг/день в течение 13 недель (по 30 крыс для каждой дозы). Гематологические показатели оставались в пределах нормы в течение первых 6 недель, но через 13 недель у животных в группе с самой высокой дозой наблюдалось умеренное снижение гемоглобина, числа эритроцитов, гематокрита и небольшое повышение числа лейкоцитов и тромбоцитов. В группе, получавшей самую высокую дозу, также отмечалось небольшое повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), дегидрогеназы альфа-гидроксимасляной кислоты и небольшое снижение щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрации ионов натрия и хлора. При гистологическом исследовании выявлены дозозависимые кровоизлияния и гематомы в месте инъекции [3].

***26-недельное исследование, подкожное введение***

Крысам Sprague-Dawley (30 животных на дозу) эноксапарин натрия вводили подкожно в дозах 0, 3, 10 и 30 мг/кг/день в течение 26 недель. Смертность около 30% наблюдалась среди животных, принимавших две самые высокие дозы (по сравнению со смертностью 2% в контрольной группе и 3% в группе на самой низкой дозе).

У животных, получавших самую высокую дозу, наблюдалось снижение концентрации гемоглобина, гематокрита и числа эритроцитов, а также более высокая частота потребления протромбина в течение менее 100 секунд. У всех животных число тромбоцитов было повышено, но оно нормализовалось в течение периода восстановления. Эти гематологические реакции считались нормальным последствием антикоагулянтной активности эноксапарина натрия, а не токсическими проявлениями.

Уровень холестерина у всех самцов и у самок, получавших наивысшую дозу, был повышены выше контрольных значений как в период применения препарата, так и в период восстановления.

Конечная абсолютная и относительная масса селезенки и печени была увеличена дозозависимым образом. При гистоморфологическом исследовании выявлены кровотечения в месте инъекции, токсикопатологические эффекты не обнаружены [3].

***26-недельное исследование, внутривенное введение***

Крысам Sprague-Dawley (25-30 животных на дозу) первоначально эноксапарин натрия вводили внутривенно в дозах 0, 1, 10, 30 и 90 мг/кг/день, но через 4 недели две самые высокие дозы были снижены до 20 и 40 мг/кг/день из-за чрезмерной антикоагуляции и токсичности.

У всех животных наблюдали воспаление, кровоизлияния и некроз в месте инъекции. Смертность зависела от дозы, смерть наступала из-за внутреннего кровоизлияния, особенно в брюшной полости.

Хроническое введение эноксапарина вызывало снижение гемоглобина, гематокрита и числа эритроцитов, увеличение числа тромбоцитов и ретикулоцитов, причем последнее только в группе с самой высокой дозой. Все показатели нормализовались в период восстановления. У животных, получавших самые высокие дозы, был повышен уровень мочевины в сыворотке, что, вероятно, было результатом тубулярного нефроза почки и кровоизлияния в почечной капсуле, обнаруженных при вскрытии. Кроме того, отмечено увеличение массы селезенки, надпочечников, почек, сердца и печени. При вскрытии животных выявлен тубулярный нефроз почки и кровоизлияние в почечную капсулу [3].

**Исследования у собак**

***13-недельное исследование, подкожное введение***

Собакам породы бигль (6 животных на дозу) эноксапарин натрия вводили подкожно в течение 13 недель в дозах 0, 3, 6,5 и 15 мг/кг/день. Случаев смерти или влияния препарата на массу тела, потребление пищи животным, уровень паратгормона в плазме (ПТГ), состояние глаз и массу органов на конец исследования не отмечено.

В месте инъекции возникало легкое дозозависимое местное кровоизлияние, подкожного кровотечения практически не наблюдалось

Гематологические и биохимические показатели оставались нормальными на протяжении всего исследования. При гистопатологическом исследовании при вскрытия отмечена только легкая гиперплазия паращитовидной железы в группе собак, получавших наивысшую дозу эноксапарина [3].

**Исследования у обезьян**

***26-недельное исследование, подкожное введение***

Яванским макакам (7 животных/пол/группа) эноксапарин натрия вводили подкожно в дозах 0, 3, 10 и 20 мг/кг/день в течение 26 недель. Через 6 месяцев отбирали 2 животных/пол/группу на для наблюдения за процессом восстановления в течение 6 недель.

Два самца, получившие наивысшую дозу, умерли через 10 и 172 дня. Еще один самец и 3 самки в группе наивысшей дозы были убиты по этическим соображениям. Все случаи спонтанной смерти и эвтаназии по причине тяжелого состояния животных были связаны с кровоизлияниями.

У большинства животных в месте инъекции наблюдалось дозозависимое воспаление, но в целом симптомы исчезали к концу периода восстановления.

У выживших животных масса тела и потребление пищи оставались в норме. У животных, получавших средние и высокие дозы, отмечалось снижение числа эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, протромбинового времени, в то время как тромбиновое время и скорость оседания эозинофилов были повышены. Показатели анализа мочи и биохимии оставались в пределах нормы.

Масса почек, печени и селезенки была повышена у животных, получавших средние и высокие дозы, и оставалась повышенной к концу периода восстановления у самцов в группе с высокой дозой [3].

***26-недельное исследование, внутривенное введение***

Яванским макакам (4-5 животных на дозу) эноксапарин натрия вводили внутривенно в дозах 0, 5, 10 или 20 мг/кг в течение 26 недель. Одно животное в каждой группе через 4 недели переводили на период восстановления.

Одна обезьяна в группе с высокой дозой умерла; чрезмерного кровотечения или гистологических аномалий при вскрытии не выявлено.

У животных, получавших эноксапарин в дозе 5 мг/кг никаких признаков токсичности не наблюдалось. В других группах отмечалось дозозависимое воспаление и кровоизлияние в месте инъекции. У большинства животных отмечен отек конечностей, который постепенно исчезал к концу периода дозирования.

Во время периода применения эноксапарина гематологические и биохимические показатели и показатели анализа мочи у всех животных соответствовали норме. Гистопатологическое исследование органов не выявило изменений, связанных с введением эноксапарина [3].

**3.1.3.3. Генотоксичность**

Эноксапарин натрия не проявлял мутагенной активности *in vitro,* в том числе в тесте Эймса на 5 штаммах *S. typhimurium* и в исследовании на клетках мышиной лимфомы, с метаболической активацией и без нее. Кластогенный потенциал эноксапарина тестировали *in vitro* на периферических лимфоцитах человека и *in vivo* на клетки костного мозга крыс. Кластогенная активность не была продемонстрирована ни одним из методов [3].

**3.1.3.4. Канцерогенность**

Длительных исследований на животных для оценки канцерогенного потенциала эноксапарина натрия не проводилось [11].

**3.1.3.5. Репродуктивная токсичность и эмбриотоксичность**

**Исследование фертильности и репродуктивной способности у крыс**

Репродуктивную способность оценивали у 26 самцов и 26 самок половозрелых крыс Sprague Dawley (отнесенных к поколению F0 животных). За 15 дней до спаривания всем животным вводили эноксапарин натрия подкожно в дозах 0, 3, 10 или 20 мг/кг/день. Введение препарата продолжалось в период спаривания, беременности и лактации до 4 дней после родов. Часть самок была забита через 21 день после спаривания, а другая часть – после отъема потомства.

Эноксапарин не оказывал отрицательного влияния на общее состояние или на репродуктивную функцию, вынашивание и роды у животных поколения F0. Вскрытие самок показало нормальное число желтых тел и отсутствие отклонений содержимого матки и у плода. У новорожденных (поколение F1) признаков токсичности не выявлено, детеныши набирали вес соответственно возрасту. Фертильность и репродуктивная функция

поколения F1 были нормальными, также как и параметры состояния их потомства (поколение F2).

Таким образом, эноксапарин натрия при подкожном введении в дозах до 20 мг/кг/день на протяжении всего цикла образования половых клеток, беременности и лактации не оказывали существенного неблагоприятного влияния на репродуктивную функцию животных поколения F0 или на рост и размножение их потомства F1, которое не подвергалось введению препарата.

***Исследования тератогенного действия у крыс***

Самкам крыс Sprague-Dawley (20 животных на дозу) эноксапарин натрия вводили подкожно в дозах 3, 10 или 30 мг/кг/день с 6 по 15 день беременности. Животным в контрольной группе вводили физиологический солевой носитель. Все самки были убиты на 21-й день гестации.

Вскрытие не выявило никаких признаков неблагоприятного воздействия на желтое тело или содержимое матки. У плодов, матери которых получали эноксапарин в дозах 3 и 10 мг/кг, не было выявлено отклонений, связанных с применением препарата. У самок в группе с высокой дозой наблюдалась несколько более высокая частота крупных плодов по сравнению с историческими контрольными значениями и несколько повышенная частота гидронефроза и одностороннего гидроуретера у плодов. Также у самок в группе с высокой дозой наблюдалась несколько более высокая частота плодов с расширенными желудочками мозга, что, по мнению исследователей, было связано с низкой массой тела плода.

В другом исследовании самкам крыс Sprague-Dawley (24 животных на дозу) эноксапарин натрия вводили внутривенно в дозах 0, 10, 40 и 160 мг/кг/день с 6 по 15 день беременности. Вскрытие плодов производили на 20-й день беременности. По результатам вскрытия установлено, что дозы эноксапарина 10 и 40 мг/кг/день не оказывали неблагоприятного системного воздействия на самок и внутриутробное развитие их плодов.

Доза 160 мг/кг/день находилась в пределах диапазона низкой летальности для самок; 2 животных погибли от потери крови. Результаты вскрытия у выживших самок из группы 160 мг/кг/день существенно не отличались от контрольной группы или от групп с меньшей дозой.

Не было никаких указаний на тератогенные эффекты эноксапарина у крыс ни при подкожном введении, ни при внутривенном введении самых высоких доз.

***Исследования тератогенного действия у кроликов***

Самкам новозеландских кроликов (14 животных на дозу) эноксапарин натрия вводили подкожно в дозах 0, 3, 10 и 30 мг/кг/день с 6 по 18 день беременности. Самки были умерщвлен на 29-й день беременности.

У двух самок (получавших дозу 10 мг/кг/день) во время периода терапии произошли аборты всех плодов. В группах 10 и 30 мг/кг/день было по 1-й самке, у которых произошла полная резорбция плодов.

Вскрытие остальных животных не выявило существенных различий между самками, получавшими эноксапарин и самками, получавшими носитель, в отношении состояния желтого тела, содержимого матки и количества плодов. Был один аномальный плод у самки в группе 3 мг/кг, но, по мнению исследователей, это отклонение не было связано с применением препарата.

В другом исследовании самкам новозеландских кроликов (12 животных на дозу) эноксапарин натрия вводили внутривенно в дозах 0, 10, 40 или 160 мг/кг/день с 6 по 18 день беременности. Самки были убиты на 29-й день беременности.

Одна самка в группе с самой высокой дозой умер от множественных системных кровотечений, а у другой наступил спонтанный аборт.

На 19-й день беременности не было никаких неблагоприятных эффектов у матери или плода в группах, получавших эноксапарин в дозах 10 и 40 мг/кг/день. В группе, получавшей 160 мг/кг/день, не было выявлено существенных различий в количество желтых тел или имплантаций в матку по сравнению с контрольной группой. У четырех самок из этой группы отмечена резорбция всех плодов. Средняя частота резорбции в группе с высокой дозой была 56,8% (против 9,8% в контрольной группе).

Тератогенных эффектов у кроликов при любом способе введения эноксапарина натрия не наблюдалось. При внутривенном введении, в группе наивысшей дозы частота мальформаций позвонков у плодов была несколько увеличена по сравнению с контрольной группой, но все же оставалась в пределах нормы для кроликов.

***Исследование перинатального и постнатального развития у крыс***

Эноксапарин натрия вводили крысам Sprague-Dawley (по 20 животных на дозу) в дозах 0, 3, 10 или 20 мг/кг/день подкожно, с 15-го дня беременности до 21-го дня лактации. Потомство наблюдали от рождения до момента отлучения от грудного вскармливания.

Эноксапарин не влиял на размер помета, жизнеспособность и общее состояние потомства. Постнатальная масса тела и прирост массы тела к моменту отлучения от груди были незначительно снижены в группах с низкой и средней дозой, но значительно снижены в группе с высокой дозой. Обследование потомства на конец исследования не выявило макроскопических изменений ни в одной из групп.

**3.1.3.6. Местно-раздражающее действие и сенсибилизация**

Однократные подкожные инъекции высокой дозы 0,6 мл раствора эноксапарина (эквивалентно анти-Ха активности примерно 100 мг эноксапарина натрия) хорошо переносились 6-ю собаками породы бигль, без признаки местного раздражения или аллергического потенциала. Аналогично, однократные внутрикожные инъекции до 50% эноксапарина в течение 1–3 недель с последующим нанесением препарата на кожу не выявило аллергического потенциала или местной непереносимости у 40-а самцов белых морских свинок Pirbright [3].

## 3.2. Доклинические исследования препарата RB-004

Важным этапом перед проведением исследований биоаналогичного препарата препаратов у человека является оценка активности и токсичности препарата в исследованиях на животных. Необходимые доклинические исследования также включают оценку содержания гистамина. Гистамин является медиатором воспаления и аллергических реакций. Оценка содержания гистамина необходима для всех новых биопрепаратов, полученных из природного сырья.

Программа сравнительных доклинических исследований включала: фармакодинамические исследования *in vitro* (исследование содержания гистамина на подвздошной кишке морской свинки), фармакодинамические исследования *in vivo* (исследование фармакологической активности на модели венозного и артериального тромбоза у крыс), фармакокинеческие/фармакодинамические исследования (оценка анти-Xa и анти-IIa активности, а также оценка степени высвобождения ингибитора пути тканевого фактора, АЧТВ у крыс), а также токсикологические исследования (изучение хронической токсичности с оценкой местно-раздражающего действия у крыс при введении препарата в течение 2-х недель, с последующим наблюдением в течение 2-х недель).

В ходе исследований применялось две серии исследуемого препарата RB-004 – серия 070321 (активная фармацевтическая субстанция 1 – АФС1) и серия 080421 (АФС2).

Программа доклинической разработки была разработана на основании имеющийся литературы о доклинических исследованиях биоаналогов НМГ и с учетом международных регуляторных требований (ЕАЭС, EMA) к таким исследованиям, прежде всего, Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

### 3.2.1. Исследование содержания гистамина

Оценку содержания гистамина *in vitro* в препарате RB-004 в сравнении с препаратом Клексан® провели на изолированном отрезке подвздошной кишки самцов морской свинки (n=14). Регистрировали выраженность сокращений изолированного отрезка подвздошной кишки морской свинки в изотонических условиях в ответ на введение стандартных образцов гистамина, исследуемых образцов препаратов эноксапарина натрия и физиологического раствора в качестве контроля.

В процессе исследования наблюдалось статистически значимое снижение высоты пиков в ответ на серию введений препарата АФС1 и АФС 2 и препарата сравнения Клексан® по сравнению со стандартными растворами гистамина. Сходное снижение высоты пиков наблюдалось в ответ на введение физиологического раствора. На основании полученных данных можно утверждать, что ни исследуемый препарат RB-004, ни препарат сравнения Клексан® не содержит эндогенный гистамин, и, соответственно, препарат RB-004 не отличается от препарата сравнения Клексан® по показателю содержания гистамина.

### 3.2.2. Доклиническая фармакодинамика *in vivo* на модели тромбоза

Исследование проводили на половозрелых самцах аутбредных крыс. Были выполнены исследования венозного (n=50) и артериального (n=50) тромбоза.

**Исследование на модели бедренно-венозного тромбоза**

Были выделены следующие группы животных (по 10 животных в каждую): группа исследуемого препарата RB-004 серии 070321 – АФС1 (животным вводили по 1200 МЕ/кг п/к однократно в начальный момент времени), группа исследуемого препарата RB-004 серии 080421 – АФС2 (животным вводили по 1200 МЕ/кг п/к однократно в начальный момент времени), группа препарата сравнения Клексан® (животным вводили по 1200 МЕ/кг п/к однократно в начальный момент времени), группа контроля с тромбозом и группа контроля без тромбоза.

Венозный тромбоз моделировали на бедренной вене животных путем формирования микровенозной складки. Через 3 часа каждую крысу анестезировали, далее обнажали бедренную вену, отделив её от сосудисто-нервного пучка и удаляли лишнюю адвентицию. Участок вены изолировали атравматическим зажимами с двух сторон так, чтобы между зажимами был участок сосуда не менее 1 см. Далее проводили венотомию, делали микровенозную складку путем подшивания места разреза внутрь, используя нейлоновый шовный материал, создавали складочный анастомоз. Затем шовный материал был повторно введен через просвет дистального сегмента венотомии, выходя через дистальный сегмент сосуда. Накладывали единственный прямой узел, чтобы закрыть разрез вены и создать загнутый лоскут размером примерно 1 мм, направленный против тока крови в вене. Затем снимали зажимы с сосудов, чтобы вена заполнилась кровью. Далее проводили ту же процедуру с противоположной стороны. Периодически в течение 3 часов (каждый час) оценивали проходимость сосудов с помощью теста на заполнение сосуда кровью, в котором сосуд аккуратно зажимали анатомически проксимальнее анастомоза, в то время как второй зажим использовался для удаления венозной крови в более проксимальной части вены. Если кровь текла по анастомозу, анастомоз считали проходимым. Если повторного наполнения не было, сосуд считался тромбированным. Наконец, проходимость или тромбоз подтверждали разрезанием сосуда проксимальнее анастомоза и исследованием просвета на наличие тромба. Завершением считали, когда тромбоз произошел в каждом сосуде или прошло 3 часа без образования тромба.

**Таблица 3-5.** Количествокрыс с заполнением сосуда после тромбоза.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группы** | **Кол-во крыс** | **Доза** | **1 час** | **2 час** | **3 час** |
| RB-004, АФС1 | 10♂ | 1200 МЕ/кг | 10/10 | 10/10 | 10/10 |
| RB-004, АФС2 | 10♂ | 1200 МЕ/кг | 10/10 | 10/10 | 10/10 |
| Клексан® | 10♂ | 1200 МЕ/кг | 10/10 | 10/10 | 10/10 |
| Контроль с тромбозом | 10♂ | - | 0/10 | 0/10 | 0/10 |
| Контроль без тромбоза | 10♂ | - | 8/10 | 8/10 | 8/10 |

В группах АФС1, АФС2 и Клексан® кровоток восстанавливался у всех крыс на каждой временной точке, что говорит об антитромботическом эффекте исследуемого препарата и препарата сравнения.

**Исследование на модели артериального тромбоза**

Были выделены следующие группы животных (по 10 животных в каждую): группа исследуемого препарата RB-004 серии 070321 – АФС1 (животным вводили по 1200 МЕ/кг п/к однократно в начальный момент времени), группа исследуемого препарата RB-004 серии 080421 – АФС2 (животным вводили по 1200 МЕ/кг п/к однократно в начальный момент времени), группа препарата сравнения Клексан® (животным вводили по 1200 МЕ/кг п/к однократно в начальный момент времени), группа контроля с тромбозом и группа контроля без тромбоза.

Эффективность исследуемого препарата АФС1 и АФС2 и препарата сравнения Клексан® на модели артериального тромбоза оценивали по развитию тромботического инсульта. Через 3 часа каждую крысу анестезировали, обнажали сонную артерию, изолировали и удаляли лишнюю адвентицию. Для индукции артериального тромбоза, под сонную артерию помещали вогнутую платформу диаметром 6 мм, так чтобы платформа опоясывала артерию. Наносили раствор FeCl3 (2,5% мас./Об.). Аппликацию FeCl3 проводили в течении 30 минут. Через 30 минут снимали платформу. Изолированный участок артерии разминали пульсирующими движениями атравматическим зажимом для размельчения тромба. Далее снимали зажимы с концов артерии для восстановления кровотока. Наблюдения за животными осуществляли в течение 24 часов.

Фармакологическую активности оценивали по снижению гибели крыс от индуцированного тромбоза и клиническому проявлению инсульта.

**Таблица 3-6.** Клиническая картина.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Группы** | **Клиническая картина** | |
| **Паралич** | **Гибель** |
| RB-004, АФС1 | - | - |
| RB-004, АФС2 | - | - |
| Клексан® | - | - |
| Контроль с тромбозом | 1 | 8 |
| Контроль без тромбоза | - | - |

Через 24 часа после нанесения хлорида железав группе контроля с тромбозом погибло 8 крыс, и у одной был паралич с конвульсией головы. В группах АФС1, АФС2 и Клексан® все животные были живы без признаков дефицита.

Таким образом, исследуемый препарат RB-004 и препарат сравнения Клексан® обладают аналогичной антитромботической активностью и препятствуют тромбообразованию как на модели венозного, так и на модели артериального тромбоза.

### 3.2.3. Доклиническая фармакодинамика/фармакокинетика *in vivo*

Исследование проводили на половозрелых самцах аутбредных крыс (n=84). Были выделены следующие группы животных (по 21 животному в каждую): исследуемого препарата RB-004 серии 070321 – АФС1 (животным вводили по 1200 МЕ/кг п/к однократно), группа исследуемого препарата RB-004 серии 080421 – АФС2 (животным вводили по 1200 МЕ/кг п/к однократно), группа препарата сравнения Клексан® (животным вводили по 1200 МЕ/кг п/к однократно) и группа контроля (животные получали физиологический раствор).

В исследовании оценивали следующие параметры, отражающие фармакодинамические/фармакокинетические свойства препарата: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), анти-Ха активность, анти-IIa активность, степень высвобождения TFPI. Точки отбора были следующими: точки забора крови: 0, 1, 3, 5, 7, 9 и 12 ч, в каждой точке животное забивали (по 3 животных/точку).

Все выбранные фармакокинетические/фармакодинамические параметры показали наличие прямой специфической активности у АФС1, АФС2 и у препарата Клексан® эксперименте *in vivo* на крысах.

Инъекция исследуемого препарата RB-004 (АФС1 и АФС2) и препарата сравнения Клексан® индуцировала:

- повышение АЧТВ в 4,3; 4,8 и 4,5 раза, соответственно, по сравнению с контролем через 1 ч после введения (рис. 3-2.);

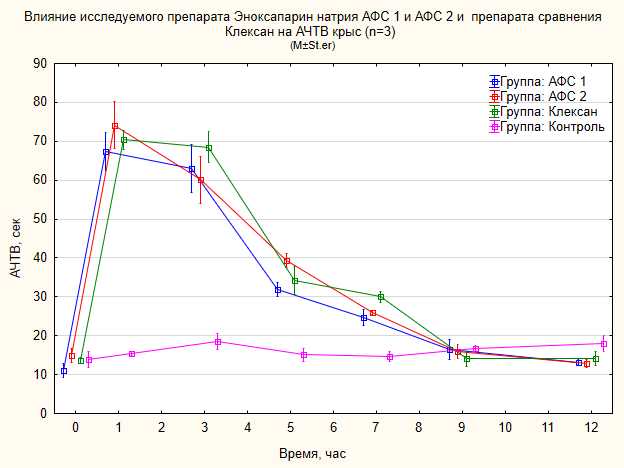
- повышение активности анти-Ха фактора свертывания крови в 18,8; 17,3 и 19,1 раз через 1 ч после инъекции по сравнению с контролем. Тенденция к повышению анти-Ха активности сохранялась на протяжении всего эксперимента (12 ч) (рис. 3-3.);

- повышение активности анти-IIa фактора свертывания крови через 1 ч после инъекции в 9,7; 10,2 и 9,9 раз по сравнению с контролем. В течение всего исследования не наблюдалось разницы в активности анти-IIa фактора свертывания исследуемой группы и группы сравнения (рис. 3-4.);

- повышение уровня TFPI с 33,1; 28,0 и 23,7 нг/мл до 124,0; 126,0 и 134,0 нг/мл для исследуемого препарата RB-004 (АФС1 и АФС2) и препарата сравнения Клексан®, соответственно.

Как исследуемый препарат RB-004 (АФС1 и АФС2), так и препарат сравнения Клексан®, характеризуются выраженной активностью в отношении фактора свертываемости крови Ха и слабой активностью в отношении фактора IIа. В представленном эксперименте активность анти-II фактора была примерно в 2 раза ниже, чем анти-Ха, для обоих препаратов.

**Рисунок 3-2.** УровеньАЧТВ.



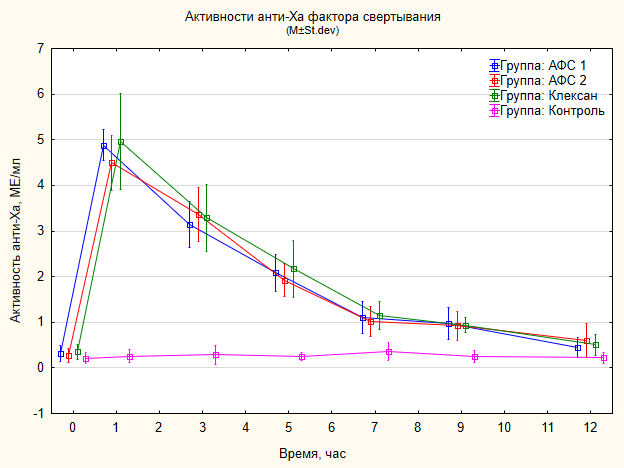
RB-004, АФС 1

RB-004, АФС 2

Клексан

Контоль

**Рисунок 3-3**. Влияние исследуемого препарата RB-004 (АФС 1 и АФС 2) и препарата сравнения Клексан® на анти-Ха активность (n=3).



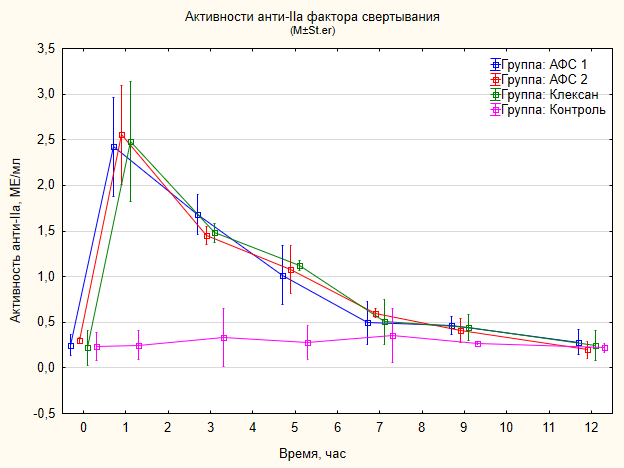
RB-004, АФС 1

RB-004, АФС 2

Клексан

Контоль

**Рисунок 3-4.** Влияние исследуемого препарата RB-004 (АФС 1 и АФС 2) и препарата сравнения Клексан® на анти-IIа активность (n=3).



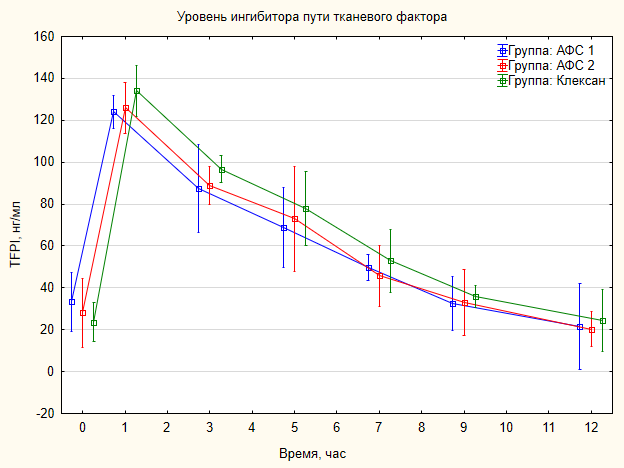
RB-004, АФС 1

RB-004, АФС 2

Клексан

Контоль

**Рисунок 3-5**. Влияние исследуемого препарата RB-004 (АФС 1 и АФС 2) и препарата сравнения Клексан® на уровень ингибитора пути тканевого фактора (n=3).



RB-004, АФС 1

RB-004, АФС 2

Клексан

### 3.2.4. Токсичность при многократном введении

Исследование хронической токсичности проводилось на аутбредных крысах обоего пола (n=160). Были выделены следующие группы животных (по 10 животных каждого пола в каждую): 3 группы исследуемого препарата RB-004 (АФС1), 3 группы исследуемого препарата RB-004 (АФС2), 1 группа препарата сравнения Клексан® и группа контроля (получали физ. раствор). Препарат вводился в дозах согласно табл. 3.6. п/к на протяжении 14 дней ежедневно. Далее следовал период восстановления 14 суток, в течение которого данные лекарственные препараты не вводили.

**Таблица 3-8.** Распределение животных по группам в исследовании хронической токсичности RB-004 в сравнении с препаратом Клексан®.

| **Жив.** | **Путь введения** | **Группы** | **Доза** | **Кол-во животных** | **Манипуляции** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы | п/к | RB-004 – АФС1 | 1000 МЕ/кг | 10♂+10♀ | Введение ежедневно п/к в течение 14 суток.  Эвтаназия на 14 и 28 сутки исследования. |
| 2500 МЕ/кг | 10♂+10♀ |
| 5000 МЕ/кг | 10♂+10♀ |
| RB-004 – АФС2 | 1000 МЕ/кг | 10♂+10♀ |
| 2500 МЕ/кг | 10♂+10♀ |
| 5000 МЕ/кг | 10♂+10♀ |
| Клексан® | 5000 МЕ/кг | 10♂+10♀ |
| Контроль | - | 10♂+10♀ |

Во время исследования ежедневно вели наблюдение за состоянием и поведением животных, фиксируя положение тела животного, состояние глаз, носа, характер стула, аппетит, характер дыхания. Особое внимание уделяли поведенческим реакциям животных, как основному показателю, отражающему состояние нервной системы. На момент формирования групп (0 сутки), на 7, 14, 21 и 28 сутки проводили измерение массы тела животных. На 14 и 28 сутки после введения исследуемого лекарственного препарата у животных проводили исследования показателей крови: клинический анализ биохимический анализ, анализ мочи, исследование поведенческих реакций, исследование показаний сердечно-сосудистой деятельности (ЭКГ), исследование миелограммы и относительной массы внутренних органов крыс. Животных выводили из эксперимента на 14 и 28 сутки.

На протяжении эксперимента все животные оставались живы. Во всех группах животные выглядели здоровыми, охотно поедали корм, реагировали на внешние раздражители, проявляли исследовательский интерес. Поведение опытных животных не отличалось от контрольных. Мышечный тонус не отличался от контрольной группы.

В группе с максимальной (5000 МЕ/кг) и средней дозой (2500 МЕ/кг) исследуемого лекарственного препарата RB-004, а также в группе лекарственного препарата сравнения Клексан® в дозе (5000 МЕ/кг), у животных присутствовали гематомы в области спины в месте введения, связанные с антикоагулянтными свойствами исследуемого лекарственного препарата и лекарственного препарата сравнения. Размеры подкожных гематом достигали средней площади поверхности 8 см2 в группе исследуемого лекарственного препарата RB-004 (АФС 1 и АФС2) в дозе (5000 МЕ/кг), а также в группе лекарственного препарата сравнения Клексан® в дозе (5000 МЕ/кг). В группе исследуемого лекарственного препарата RB-004 (АФС 1 и АФС2) в дозе (2500 МЕ/кг) размеры подкожных гематом достигали средней площади поверхности 5 см2.

В остальных исследуемых группах наличие подкожных гематом не было выявлено.

При исследовании исследуемого лекарственного препарата на крысах при подкожном введении клинические показатели, гематологические и биохимические показатели, показатели мочи, поведенческие реакции, ЭКГ, миелограмма и относительная масса органов опытных групп не отличались от контрольных. Некропсия, проведенная на 14 и 28 сутки после введения исследуемого лекарственного препарата, не показала отклонений в структуре внутренних органов крыс.

Наличия у исследуемого препарата местно-раздражающего действия, в рамках проведенного эксперимента, не установлено.

Таким образом, данные исследования свидетельствуют об отсутствии хронической токсичности лекарственного препарата RB-004, раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл (АО «Р-Фарм» Россия»), как и у референтного препарата Клексан®, раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл (Санофи-Авентис Франс, Франция).

## Список литературы

1. [Washington Manual of Medical Therapeutics](https://www.unboundmedicine.com/washingtonmanual/index/Washington-Manual-of-Medical-Therapeutics/Topics/A). Hemostatic Disorders. General Principles
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=2c4c8cf1-d30d-4d34-8fce-2a2b315e5b76&t=
3. Sanofi-aventis Canada Inc. LOVENOX® (Enoxaparin sodium solution for injection, manufacturer’s standard). Product Monograph. Sep 11, 2018. <https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00047708.PDF>
4. Buckley M, Sorkin E. Enoxaparin. *Drugs*. 1992;44(3):465-497. doi:10.2165/00003495-199244030-00010
5. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J et al. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of Enoxaparin. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(12):1043-1057. doi:10.2165/00003088-200342120-00003
6. Tan X, Cui H. Comparative studies on biological activity of generic and branded enoxaparin in vivo and vitro. *Blood Coagulation &amp; Fibrinolysis*. 2015;26(7):805-810. doi:10.1097/mbc.0000000000000350
7. Zhao D, Sang Q, Cui H. Preparation and evaluation a new generation of low molecular weight heparin. *Biomedicine &amp; Pharmacotherapy*. 2016;79:194-200. doi:10.1016/j.biopha.2016.02.021
8. Jeske W, Litinas E, Khan H, Hoppensteadt D, Fareed J. A Comparison of the Pharmacodynamic Behavior of Branded and Biosimilar Enoxaparin in Primates. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;18(3):294-298. doi:10.1177/1076029611432138
9. Lunsford K, Mackin A, Langston V, Brooks M. Pharmacokinetics of Subcutaneous Low Molecular Weight Heparin (Enoxaparin) in Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2009;45(6):261-267. doi:10.5326/0450261
10. Buckley M, Sorkin E. Enoxaparin. *Drugs*. 1992;44(3):465-497. doi:10.2165/00003495-199244030-00010
11. FDA. Lovenox (Enoxaparin sodium injection) for subcutaneous and intravenous use. Highlights of prescribing information. Revised Dec 2009. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2009/020164s085lbl.pdf

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Лекарственный препарат Р-ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ (RB-004) (АО «Р-Фарм», Россия), раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл, представляет собой биоаналог эноксапарина натрия, который по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировкам полностью соответствует оригинальному препарату эноксапарина натрия – Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция). На первоначальных этапах исследования сопоставимости биоаналогов было проведено тщательное изучение структуры, физико-химических и биологических свойств RB-004 в сравнении с оригинальным препаратом Клексан®, а также сравнительные доклинические исследования, которые подтвердили хорошую сопоставимость препаратов.

Учитывая показанную эквивалентность свойств биоаналога RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция), ожидается, что их клинические свойства также будут эквивалентны. В связи с этим, представляется возможной экстраполяция клинических данных, полученных для оригинального препарата Клексан®. Ниже приводятся данные об эффектах эноксапарина натрия у человека, полученные в исследованиях препарата Клексан®, доступные в открытых источниках литературы. На момент составления настоящей брошюры исследователя, собственных клинических исследований RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) еще не проводилось.

Фармакокинетика эноксапарина натрия была исследована как у здоровых добровольцев, так и у пациентов. Эноксапарин натрия вводят подкожно или внутривенно, препарат обладает высокой биодоступностью. Эноксапарин является активным лекарством с быстрым всасыванием и относительно коротким периодом полувыведения. После подкожной инъекции около 92% эноксапарина быстро всасывается в кровь. Время достижения пиковой активности в плазме крови (Tmax) составляет 3-5 часов после однократного подкожного введения. Эноксапарин натрия в основном метаболизируется в печени путем десульфатации и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ со значительно сниженной биологической активностью.

Эффективность эноксапарина натрия была оценена в сравнении как с плацебо, так и с НФГ в 18 исследованиях фазы III в общей сложности у 38 544 взрослых пациентов с различными нозологиями, требующими применения антикоагулянтов. Из них эноксапарин натрия получали более 15 000 пациентов. Регистрационные исследования эффективности и безопасности оригинального препарата эноксапарина натрия (Клексан®/Lovenox®) были направлены на оценку частоты развития тромбоэмболических нарушений (ВТЭ и/или ТГВ и/или ТЭЛА) при профилатическом применении эноксапарина натрия у пациентов из абдоминальной и ортопедической хирургии, и у пациентов на постельном режиме, а также при лечении пациентов с ТГВ с или без ТЭЛА; оценку частоты таких исходов, как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), рецидива стенокардии у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST; оценку частоты смертельного исхода и повторного ИМ при лечении пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST; отсутствие тромбов в экстракорпоральном кровообращении при применении эноксапарина для предотвращения свертывания крови у пациентов, нуждающихся в гемодиализе.

Эффективность предложенных схем в зависимости от целей терапевтического использования и нозологии колеблется от 68% (процент пациентов с НС или NSTEMI, у которых удалось предотвратить смерть, повторный эпизод ИМ и рецидив стенокардии в течение 1 года) до 93,4% (процент пациентов, у которых удалось предотвратить развитие тромбоэмболических осложнений после оперативного вмешательства, общая хирургия).

Наиболее частыми нежелательными реакциями в регистрационных исследованиях были кровотечения (до 13%) и анемия (до 16%). Частота развития больших кровотечений не превышала 4%, но в большинстве исследований составляла не более 1%. Также были отмечены случаи развития тромбоцитопении, однако их частота была невысокой (до 2,8%) и соответствовала частоте развития тромбоцитопении в группе плацебо. Частота серьезных нежелательных явлений при применении эноксапарина натрия в регистрационных исследованиях не превышала 1%. Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста, этнической принадлежности и расы. В общем, профиль безопасности эноксапарина натрия в регистрационных исследованиях был хороший, было показано статистически значимое превосходство эноксапарина в плане безопасности по сравнению с НФГ. При постмаркетинговом наблюдении также сообщалось об таких нежелательных явлениях, как реакции в месте инъекции (например, узелки, воспаление, мокнутие), системные аллергические реакции (например, зуд, крапивница, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок), везикулобуллезная сыпь, случаи гиперчувствительности, кожный васкулит, пурпура, некроз кожи (возникающие в месте инъекции или на расстоянии от него), тромбоцитоз и тромбоцитопения с тромбозом.

Частота смертельных исходов не превышала 6% в краткосрочной перспективе и не превышала 10% при наблюдении за пациентами в течение до 1 года. Следует отметить, что причиной смерти было прогрессирование основного заболевания, включая сопутствующие онкологические заболевания, тромбоэмболические осложнения, ИМ. В исследованиях у здоровых добровольцев смертельных случаев после введения эноксапарина натрия не зарегистрировано.

## 4.1. Фармакокинетика у человека

Cложная молекулярная структура эноксапарина натрия не позволяет точно определять его концентрацию в плазме крови. Оценка всасывания и элиминации проводится по ФД показателям, которые являются суррогатными маркерами концентрации препарата: активность в отношении факторов Xa и IIa, анти-Xa и анти-IIa активность, соответственно. Также, вместо параметра максимальной концентрации действующего вещества в плазме крови (Cmax) используется показатель пиковой активности (Amax) в отношении фактора Xa, а вместо площади под кривой «концентрация-время» (AUC) используется площадь под кривой зависимости «эффект-время» (AUEC).

Фармакокинетические параметры эноксапарина натрия изучались преимущественно с точки зрения анти-Ха и анти-IIа активностей в плазме, в рекомендуемых диапазонах доз после однократного и повторного подкожного введения и после однократного внутривенного введения. Количественное определение анти-Ха и анти-IIa активности проводилось с помощью валидированных амидолитических методов [1].

### 4.1.1. Всасывание

Абсолютная биодоступность эноксапарина натрия после подкожного введения, основанная на измерении показателя анти-Ха активность составляет около 92%. Это позволяет применять различные дозы, составы и режимы дозирования в клинической практике.

Средний максимальный уровень анти-Ха активности (Amax) в плазме наблюдается через 3-5 часов после подкожного введения и достигает приблизительно 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Ха МЕ/мл после однократного подкожного введения доз 2000 МЕ, 4000 МЕ, 100 МЕ/кг и 150 МЕ/кг (20 мг, 40 мг, 1 мг/кг и 1,5 мг/кг), соответственно.

При болюсном внутривенном введении эноксапарина натрия в дозе 3000 МЕ (30 мг), а затем 100 МЕ/кг (1 мг/кг) подкожно каждые 12 часов, отмечался начальный максимальный уровень анти-Ха активности 1,16 МЕ/мл (n=16) и средняя экспозиция (AUEC), соответствующая 88% от значения в равновесном состоянии. Равновесное состояние достигается на второй день терапии.

После повторного подкожного введения 4000 МЕ (40 мг) один раз в день и 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в день здоровым добровольцам равновесное состояние достигается на 2-й день. Среднее значение экспозиции примерно на 15% выше чем у здоровых добровольцев после однократного введения. После повторного подкожного введения 100 МЕ/кг (1 мг/кг) два раза в день равновесное состояние достигается с 3-го по 4-й день. Среднее значение экспозиции примерно на 65% выше, чем после однократной дозы. При этом среднее и равновесное значения Amax составляют около 1,2 и 0,52 МЕ/мл, соответственно.

Объем инъекции и концентрация дозы в диапазоне 100–200 мг/мл не влияют на фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев. В таблице ниже представлены результаты ФК/ФД-исследования эноксапарина натрия при подкожном введении препарата здоровым добровольцам в дозе 1,5 мг/кг 1 р/д в течение 5 дней с использованием растворов с концентрацией 100 или 200 мг/мл [7].

**Таблица 4-1.** ФК/ФД показатели\* после 5 дней однократного подкожного введения эноксапарина натрия в дозе 1,5 мг/кг с использованием растворов с концентраций 100 мг/мл или 200 мг/мл [7].

| **Показатель** | **Концентрация раствора** | **Анти-Ха активность** | **Анти-IIa активность** | **ГепТест** | **АЧТВ** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Amax** (МЕ/мл или ∆ сек) | 100 мг/мл | 1,37 (±0,23) | 0,23 (±0,05) | 105 (±17) | 19 (±5) |
| 200 мг/мл | 1,45 (±0,22) | 0,26 (±0,05) | 111 (±17) | 22 (±7) |
| 90% ДИ | 102-110% |  | 102-111% |  |
| **Tmax**\*\* (ч) | 100 мг/мл | 3 (2-6) | 4 (2-5) | 2,5 (2-4,5) | 3 (2-4,5) |
| 200 мг/мл | 3,5 (2-6) | 4,5 (2,5-6) | 3,3 (2-5) | 3 (2-5) |
| **AUECss** (МЕ\*ч/мл или ∆ сек) | 100 мг/мл | 14,26 (±2,93) | 1,54 (±0,61) | 1321 (±219) |  |
| 200 мг/мл | 15,43 (±2,96) | 1,77 (±0,67) | 1401 (±227) |
| 90% ДИ | 105-112% |  | 103-109% |
| **Примечание:**  \* Среднее ± стандартное отклонение на 5-й день и 90% ДИ для отношения  \*\* Медиана (диапазон) | | | | | |

Внутрииндивидуальная и межиндивидуальная вариабельность у пациентов низкая. После повторного подкожного введения накопления препарата не происходит.

Анти-IIа активность эноксапарина в плазме крови после подкожного введения примерно в десять раз ниже, чем анти-Ха активность. Среднее максимальное значение анти-IIa активности наблюдается примерно через 3-4 часа после подкожного введения и достигает 0,13 МЕ/мл и 0,19 МЕ/мл при повторном введении 100 МЕ/кг (1 мг/кг) 2 раза в сутки и 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг) один раз в сутки, соответственно [1].

### 4.1.2. Распределение

Объем распределения эноксапарина натрия согласно данным по анти-Ха активности составляет около 4,3 л и близок к объему крови [1].

### 4.1.3. Метаболизм

Эноксапарин натрия в основном метаболизируется в печени путем десульфатации и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ со значительно сниженной биологической активностью [1].

### 4.1.4. Выведение

Эноксапарин натрия является препаратом с низким клиренсом. После внутривенного введения в течение 6 ч в дозе 1,5 мг/кг массы тела среднее значение клиренса анти-Ха в плазме крови составляет 0,74 л/ч.

Выведение препарата носит монофазный характер с периодами полувыведения (Т1/2) около 5 ч (после однократного подкожного введения) и около 7 ч (после многократного введения препарата).

Выведение через почки активных фрагментов препарата составляет приблизительно 10% от введенной дозы, и общая экскреция активных и неактивных фрагментов составляет приблизительно 40% от введенной дозы [1].

### 4.1.5. Линейность фармакокинетики

Фармакокинетика эноксапарина натрия линейна в рекомендуемых диапазонах доз.

### 4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов

**Пациенты пожилого возраста**

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа кинетический профиль эноксапарина натрия не отличается у пациентов пожилого возраста по сравнению с более молодыми пациентами при сохранении нормальной функции почек. Однако, поскольку известно, что функция почек ухудшается с возрастом, у пожилых пациентов может наблюдаться снижение элиминации эноксапарина натрия [1].

**Пациенты с печеночной недостаточностью**

В исследовании с участием пациентов с поздними стадиями цирроза печени, получавших эноксапарин натрия в дозировке 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки, снижение максимальной анти-Ха активности было связано с увеличением степени тяжести нарушения функции печени (с оценкой по шкале Чайлд-Пью). Это снижение главным образом было обусловлено снижением уровня АТ-III, вторичным по отношению к снижению синтеза АТ-III у пациентов с нарушением функции печени [1].

**Пациенты с почечной недостаточностью**

В исследовании у пациентов со сниженной функцией почек наблюдалась линейная зависимость между плазменным клиренсом анти-Ха активности и клиренсом креатинина в равновесном состоянии, что указывает на снижение клиренса эноксапарина натрия. После повторного подкожного введения 40 мг эноксапарина натрия один раз в сутки происходит увеличение активности анти-Ха, представленной площадью под кривой эффекта (AUEC) у пациентов с нарушениями функции почек легкой (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) и умеренной степени тяжести (КК 30-50 мл/мин). У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин) AUEC в состоянии равновесия в среднем на 65% выше при повторном подкожном введении 40 мг препарата один раз в сутки.

**Пациенты на гемодиализе**

Фармакокинетика эноксапарина натрия сопоставима с показателями в контрольной популяции после однократных внутривенных введений доз 25 МЕ, 50 МЕ или 100 МЕ/кг (0,25, 0,50 или мг/кг), однако AUEC была в два раза выше, чем в контрольной популяции.

**Масса тела**

После повторных п/к введений в дозировке 1,5 мг/кг один раз в сутки средняя AUEC анти-Ха активности в состоянии равновесия незначительно выше у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 30-48 кг/м2) по сравнению с пациентами с обычной средней массой тела, в то время как максимальная анти-Ха активность плазмы крови не увеличивается. У пациентов с избыточной массой тела при подкожном введении препарата клиренс несколько меньше.

Если не делать поправку дозы с учетом массы тела пациента, то после однократного подкожного введения 40 мг эноксапарина натрия анти-Ха активность будет на 52 % выше у женщин с массой тела менее 45 кг и на 27 % выше у мужчин с массой тела менее 57 кг по сравнению с пациентами с обычной средней массой тела [1].

**4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Фармакокинетических взаимодействий между эноксапарином натрия и тромболитиками при одновременном применении не наблюдалось [1].

## 4.2. Фармакодинамика у человека

Эноксапарин натрия характеризуется более высоким отношением антитромботической активности к антикоагулянтной активности по сравнению с нефракционированным гепарином. В очищенной системе *in vitro* эноксапарин натрия обладает высокой анти-Ха активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой анти-IIа или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мл). Эта антикоагулянтная активность действует через АТ-III, обеспечивая антикоагулянтную активность у людей.

Кроме анти-Ха/IIа активности, также выявлены дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия как у здоровых людей и пациентов, так и на моделях животных. Это включает АТ-III-зависимое ингибирование других факторов свертывания, как фактор VIIa, активацию высвобождения TFPI, а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровоток. Эти факторы обеспечивают антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия в целом.

При применении его в профилактических дозах он незначительно изменяет АЧТВ, практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на степень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов [1, 2].

Основные фармакологические характеристики эноксапарина натрия по сравнению с НФГ:

* Высокая биодоступность (91% после подкожной инъекции);
* Минимальное сродство к белкам плазмы, белкам на поверхности тромбоцитов и сосудистой стенки;
* Незначительное связывание или отсутствие связывания с эндотелиальными клетками или рецепторами макрофагов;
* Более высокое отношение анти- Ха активности к анти- IIa активности (от 2:1 до 4:1 по сравнению с 1:1 НФГ)
* Более предсказуемый и более устойчивый антикоагулянтный ответ;
* Устойчивая биологическая активность позволяет вводить эноксапарин 1 или 2 раза в день по сравнению с необходимостью ведения НФГ 3 раза в день;
* Меньшее влияние эноксапарина на функцию тромбоцитов;
* Эноксапарин натрия не ингибируется тромбоцитарным фактором 4;
* Ингибирование фактора Ха на поверхности тромбоцитов, а также в кровотоке [3].

**4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Исследований фармакодинамических взаимодействий эноксапарина натрия не проводилось [3].

## 4.3. Безопасность и эффективность

### 4.3.1. Клиническая эффективность

Эффективность эноксапарина натрия была оценена в сравнении как с плацебо, так и с НФГ в 18 исследованиях фазы III в общей сложности у 38 544 взрослых пациентов с различными нозологиями, требующими применения антикоагулянтов. Из них эноксапарин натрия получали более 15 000 пациентов. Среди них 1228 пациента получали эноксапарин для профилактики ТГВ после абдоминальной хирургии, 1368 – для профилактики ТГВ после операции по замене тазобедренного или коленного сустава, 1169 – для профилактики ТГВ у пациентов на постельном режиме во время острого заболевания, 1578 – для профилактики ишемических осложнений при нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, 10 176 – для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, 857 – для лечения ТГВ с ТЭЛА или без нее. Также, эноксапарин натрия применялся у 817 пациентов на гемодиализе для предотвращения образования сгустков в системе экстракорпорального кровообращения. Доза эноксапарина натрия в клинических исследованиях профилактики ТГВ после абдоминальной хирургии или после операции на тазобедренном или коленном суставе, или у пациентов на постельном режиме варьировала от 40 мг подкожно один раз в день до 30 мг подкожно два раза в день. При лечении ТГВ с ТЭЛА или без нее пациенты получали эноксапарин натрия в дозе 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов, либо 1,5 мг/кг подкожно один раз в день. В клинических исследованиях профилактики ишемических осложнений при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без зубца Q доза эноксапарина натрия составляла 1 мг/кг каждые 12 часов, а в клинических исследованиях лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента S – 30 мг внутривенно болюсно с последующим введением 1 мг/кг каждые 12 часов подкожно. В исследовании применения эноксапарина натрия при проведении гемодиализа средняя доза эноксапарина натрия составила 70 МЕ/кг, что соответствует инструкциям производителя 50–100 МЕ/кг.

Критерии оценки эффективности зависели от показания и были направлены на оценку частоты развития тромбоэмболических нарушений (ВТЭ и/или ТГВ и/или ТЭЛА) при профилатическом применении эноксапарина натрия у пациентов из абдоминальной и ортопедической хирургии, и у пациентов на постельном режиме, а также при лечении пациентов с ТГВ с или без ТЭЛА; оценку частоты таких исходов, как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), рецидива стенокардии у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST; оценку частоты смертельного исхода и повторного ИМ при лечении пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST; отсутствие тромбов в экстракорпоральном кровообращении при применении эноксапарина для предотвращения свертывания крови у пациентов, нуждающихся в гемодиализе.

Эффективность предложенных схем в зависимости от целей терапевтического использования и нозологии колеблется от 68% (процент пациентов с НС или NSTEMI, у которых удалось предотвратить смерть, повторный эпизод ИМ и рецидив стенокардии в течение 1 года) до 93,4% (процент пациентов, у которых удалось предотвратить развитие тромбоэмболических осложнений после оперативного вмешательства, общая хирургия).

#### 4.3.1.1. Профилактика венозной тромбоэмболии при хирургических вмешательствах у пациентов умеренного и высокого риска

**Профилактика венозной тромбоэмболии после проведения ортопедических операций**

Эффективность эноксапарина натрия при профилактике ТГВ после операции на тазобедренном или коленном суставе оценивали в трех крупных ключевых исследованиях, включавших 896 пациентов старше 40 лет. Средний возраст составил 67 лет, из них 40,2% были мужчинами и 56,5% - женщины. Все исследования проводились как многоцентровые, контролируемые, двойные слепые исследования сравнения эноксапарина натрия с плацебо или гепарином кальция у пациентов, перенесших ортопедическую операцию на тазобедренном или коленном суставе. Лечение эноксапарином натрия или выбранным препаратом сравнения (или плацебо) начинали через сутки после или на вторые сутки после операции при условии установления гемостаза, и продолжалось в течение 14 дней или до выписки, если она происходила раньше. Все три исследования преследовали одни и те же цели, включали сходные критерии оценки и процедуры [4].

Демографические данные пациентов, включенных в эти три исследования, представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-2.** Обзор демографических данных пациентов в клинических исследованиях профилактики венозной тромбоэмболии после проведения операции на тазобедренном или коленном суставе.

| **Номер исследования** | **Дизайн** | **Схема терапии** | **Субъекты исследования (число)** | **Средний возраст (диапазон)** | **Пол (М/Ж)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| CPK 0884 P20 (операция на тазобедренном суставе) | Р, ДС, ПГ | **Эноксапарин:**  30 мг подкожно 2 р/д или  **Плацебо:**  подкожно 2 р/д  Длительность: до 14 дней | Всего=100  50  50 | 67,1 лет  (41-84) | 45%  /  55% |
| CPK 0387/PK523 (операция на тазобедренном суставе) | Р, ДС, ПГ | **Эноксапарин:**  30 мг подкожно 2 р/д или  **Гепарин кальция:**  7500 единиц, подкожно 2 р/д  Длительность: до 14 дней | Всего=665  333  332 | 67 лет  (66,2±10,39)  67 лет  (66,8±9,09) | 45,8% / 54,2% |
| CPK 0688/PK527 (операция на коленном суставе) | Р, ДС, ПГ | **Эноксапарин:**  30 мг подкожно 2 р/д или  **Плацебо:**  подкожно 2 р/д  Длительность: до 14 дней | Всего=131  66  65 | 68,1 лет  (42-85) | 29,7% / 60,3% |
| **Примечание:**  Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование, ПГ – исследование в параллельных группах | | | | | |

Основной целью каждого исследования было определить эффективность и безопасность эноксапарина натрия при профилактике тромбоэмболии. Оценка эффективности основывалась на венографии, сканировании нижних конечностей с использованием 125I-фибриногена и импедансной плетизмографии (ИПГ). Данные об эффективности приведены ниже.

**Таблица 4-3.** Частота развития ТГВ у пациентов, получавших эноксапарин или гепарин/плацебо, после операции на коленном или тазобедренном суставе.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Номер исследования** | **Частота развития ТГВ** | | | **p-значение** |
| **Группа эноксапарина (%)** | **Группа плацебо (%)** | **Группа гепарина (%)** |
| CPK 0884 P20 | 10 | 46 | - | 0,0002 |
| CPK 0387/PK523 | 17 | - | 19 | 0,5317 |
| CPK 0688/PK527 | 19,7 | 60,0 | - | <0,0001 |

У пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (исследование CPK 0884), послеоперационное лечение эноксапарином натрия в дозе 30 мг подкожно два раза в день статистически значимо снижало частоту ТГВ по сравнению с группой плацебо (10% против 46% соответственно, p = 0,0002). Отношение шансов составило 8,34 (95% ДИ от 2,72 до 25,56, р = 0,0002).

У пациентов, перенесших плановую операцию на тазобедренном суставе (исследование CPK0387), частота ТГВ в группе эноксапарина натрия была ниже, чем в группе, получавшей гепарин кальция (17% против 19%, соответственно), хотя различие между этими группами не было статистически значимым. Согласно результатам исследования, эноксапарин натрия в дозе 30 мг подкожно дважды в день не менее эффективен, чем 7500 единиц гепарина дважды в день.

У пациентов, перенесших обширную операцию на коленном суставе (исследование CPK 0688), применение эноксапарина натрия в дозе 30 мг два раза в день значительно снижало частоту развития ВТЭ по сравнению с плацебо (60% против 19,7%, соответственно р<0,0001). Вероятность развития ВТЭ в группе плацебо была в 7,5 раз выше, чем в группе эноксапарина (95% ДИ от 3,13 до 17,74) [4].

**Продленная профилактика ТГВ после проведения ортопедических операций**

В открытой фазе многоцентрового исследования (иссл. 307) у пациентов, перенесших плановое первичное эндопротезирование тазобедренного сустава, эноксапарин натрия вводили в дозе 30 мг подкожно два раза в день в течение 7-10 дней; начало введения происходило в период от 12 до 24 часов после проведения оперативного вмешательства. В двойную слепую фазу исследования включали пациентов, которым не потребовалось проведение повторной операции, которые получали эноксапарин натрия во время открытой фазы, не получали запрещенных препаратов сопутствующей терапии, и у которых не развились ТГВ, ТЭЛА, или сильное кровотечение во время госпитализации. Во время двойной слепой фазы исследования 435 пациентов с односторонним первичным эндопротезированием тазобедренного сустава, ревизией или ранее произведенной процедурой по замене сустава были рандомизированы в группу продленного приема эноксапарина натрия после выписки (n=224) в дозе 40 мг 4 раза в день подкожно или группу плацебо (n=211) в течение 28 дней (средняя продолжительность продленной профилактики составила 19 дней). Возраст пациентов находился в диапазоне от 26 до 88 лет (средний возраст 63,4 года) группе плацебо и от 28 до 90 лет (средний возраст 64,4 года) в группе эноксапарина натрия. Большинство пациентов были европеоидами: 49,9% мужчин и 50,1% женщин. Первичной конечной точкой этого исследования была частота развития ВТЭ во время двойной слепой фазы в период применения препарата. Развитие ВТЭ рассматривалось как терапевтическая неудача.

**Таблица 4-4.** Обзор демографических данных пациентов в клиническом исследовании продленной профилактики венозной тромбоэмболии после проведения операции по заменен тазобедренного сустава.

| **Номер исследования** | **Дизайн** | **Схема терапии** | **Субъекты исследования** | **Средний возраст** | **Пол (М/Ж)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| CPK 0884 P20 (операция на тазобедренном суставе) | Р, ДС, ПГ, ПК, МЦ | **Открытая фаза**  **Эноксапарин:**  30 мг подкожно 2 р/д, начало применения в течение от 12 до 24 ч после операции  Длительность: от 7 до 10 дней  **Двойная слепая фаза**  **Эноксапарин:**  40 мг подкожно 1 р/д или  **Плацебо:**  подкожно 1 р/д  Длительность: до 28 дней | Всего=475  Всего=435 (рандомизировано)  224  211 | 64,4 лет  (28-90)  63,4 лет  (26-88) | 49,9%  /  50,1% |
| **Примечание:**  Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование, ПГ – исследование в параллельных группах, ПК – плацебо-контролируемое исследование, МЦ – многоцентровое исследование. | | | | | |

Продленная профилактика с применением эноксапарина натрия в дозе 40 мг 1 раз в день подкожно приводила к статистически и клинически значимому снижению частоты ВТЭ по сравнению с плацебо. Легочная эмболия (ЛЭ) не наблюдалась в группе лечения эноксапарином натрия, в то время как 1 пациент в группе применения плацебо испытал как ТГВ, так и ТЭЛА. Оценка анатомической локализации ТГВ показала клинически и статистически значимое снижение числа пациентов, перенесших проксимальный или проксимальный и дистальный ТГВ. Эффект был несколько менее выражен у пациентов с только дистальным ТГВ, но оставался клинически выраженным [4].

**Таблица 4-5.** Эффективность эноксапарина натрия в дозе 40 мг 1 раз в день при продленной профилактике ТГВ после операции по замене тазобедренного сустава [4].

| **Конечная точка** | **Схема лечения** | | **p-значение** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия**  40 мг 1 р/д п/к, n (%) | **Плацебо**  1 р/д, n (%) |
| **Все пациенты** | 224 | 211 |  |
| **Все неудачи** | 18 (8,0) | 49 (23,2) | <0,001 |
| Локализация ТГВ |  |  |  |
| как минимум проксимально\* | 6 (2,7) | 27 (12,8) | <0,001 |
| проксимально | 4 (1,8) | 14 (6,6) |  |
| дистально | 12 (5,4) | 22 (10,4) |  |
| проксимально и дистально | 2 (0,9) | 13 (6,2) |  |
| ТГВ+ЛЭ | 0 (0,0%) | 1 (0,5%) |  |
| **Примечание:**  \* включает пациентов с проксимальным ТГВ и пациентов с проксимальным и дистальным ТГВ. | | | |

В двойном слепом исследовании продленной профилактики с участием 179 пациентов, которым было проведено эндопротезирование тазобедренного сустава, эноксапарин натрия вводился подкожно в дозе 4000 МЕ (40 мг) 1 раз в день, начиная за 12 часов до операции. После завершения периоперационного периода пациенты без явлений тромбоэмболии были рандомизированы для получения после выписки либо эноксапарина натрия 4000 МЕ (40 мг) (n=90) 1 раз в день подкожно или плацебо (n=89) в течение 3 недель. Частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) во время продленной профилактики была значительно ниже для эноксапарина натрия по сравнению с плацебо, о случаях ТЭЛА не сообщалось [1]. Данные по эффективности эноксапарина представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-6.** Эффективность эноксапарина натрия в дозе 40 мг 1 раз в день при продленной профилактике ТГВ после операции по замене тазобедренного сустава [1].

| **Конечная точка** | **Эноксапарин натрия, 40 мг 1 р/д п/к, n (%)** | **Плацебо**  **1 р/д, n (%)** |
| --- | --- | --- |
| **Все пациенты** | 90 (100) | 89 (100) |
| **Все неудачи** | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| Все случаи ТГВ (%) | 6 (6,6)\* | 18 (20,2) |
| Проксимальный ТГВ (%) | 5 (5,6)\*\* | 7 (8,8) |
| **Примечание:**  \*p-значение в сравнении с плацебо = 0,008  \*\* p-значение в сравнении с плацебо = 0,537. | | |

В еще одном двойном слепом исследовании 262 пациента без ВТЭ и перенесшие операцию по замене тазобедренного сустава, первоначально получавшие во время госпитализации эноксапарин натрия 4000 МЕ (40 мг) подкожно, были рандомизированы для получения после выписки либо эноксапарина натрия 4000 МЕ (40 мг) (n=131) один раз в день подкожно или плацебо (n=131) в течение 3 недель. Частота ВТЭ во время расширенной профилактики была значительно ниже для эноксапарина натрия по сравнению с плацебо как для общей ВТЭ (эноксапарин натрия – 21 случая (16%) по сравнению с плацебо – 45 случаев (34,4%); p = 0,001), так и для проксимального ТГВ (эноксапарин натрия – 8 случаев (6,1%) по сравнению с плацебо - 28 случаев (21,4%); p=<0,001). Не было обнаружено различий в частоте сильных кровотечений между группой эноксапарина натрия и группой плацебо [1].

**Профилактика венозной тромбоэмболии после проведения операций на брюшной полости**

Два многоцентровых клинических исследования фазы III (PK567 и PK568) были проведены для оценки эффективности и безопасности эноксапарина натрия при профилактике ТГВ и ТЭЛА у 2462 пациентов при колоректальной хирургии и плановом хирургическом лечении рака. Оба исследования были двойными слепыми, в качестве контроля применялся стандартный гепарин 5000 единиц подкожно каждые 8 часов. Применение исследуемого препарата начиналось за 2 часа до операции и продолжалась в течение от 6 до 12 дней.

***Исследование PK567***

К группе риска развития тромбоэмболических осложнений при проведении операций на брюшной полости относятся люди старше 40 лет, страдающие ожирением, перенесших операцию под общей анестезией продолжительностью более 30 минут или пациенты с наличием злокачественных новообразований или ТГВ и/или ТЭЛА в анамнезе.

В двойном слепом исследовании в параллельных группах было включено 1116 пациентов, перенесших плановую операцию по поводу рака желудочно-кишечного, урологического или гинекологического тракта. Из них 1115 пациентов получали терапию в рамках исследования. Пациенты были в возрасте от 32 до 97 лет (средний возраст 67,1 года), 52,7% были мужчины и 47,3% - женщины. Примерно 98% были представителями европеоидной расы, 1,1% - негроидной, 0,4% - монголоидной и 0,4% - другие.

**Таблица 4-7.** Обзор демографических данных пациентов в клиническом исследовании профилактики венозной тромбоэмболии после проведения операции на брюшной полости.

| **Номер исследования** | **Дизайн** | **Схема терапии** | **Субъекты исследования** | **Средний возраст** | **Пол (М/Ж)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| PK567 | Р, ДС, ПГ, ГК, МЦ | **Эноксапарин:**  40 мг подкожно 1\* р/д или  **Гепарин:**  5000 МЕ подкожно 3 р/д  Длительность: от 6 до 12 дней (медиана 9 дней для эноксапарина и 8 дней для гепарина) | Всего = 1115  555  560 | 67,1 лет  (32-97) | 52,7%  /  47,3% |
| **Примечание:**  Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование, ПГ – исследование в параллельных группах, ГК – гепарин-контролируемое исследование, МЦ – многоцентровое исследование  \* пациенты в группе эноксапарина дополнительно получали две инъекции плацебо. | | | | | |

Первичной конечной точкой эффективности была частота ВТЭ во всей популяции, получавшей лечение. Целью исследования было продемонстрировать, что эноксапарин натрия не менее эффективен, чем гепарин при профилактике ТГВ у пациентов абдоминальной хирургии [4]. Данные об эффективности представлены ниже.

**Таблица 4-8.** Эффективность эноксапарина натрия при продленной профилактике ТГВ после операции на брюшной полости [4].

| **Конечная точка** | **Эноксапарин натрия, 40 мг 1 р/д п/к, n (%)** | **Гепарин**  **5000 МЕ каждые 8 часов п/к, n (%)** |
| --- | --- | --- |
| **Все пациенты** | 555 (100) | 560 (100) |
| **Терапевтические неудачи** |  |  |
| Все случаи ВТЭ\* (%) | 56 (10,1)  (95% ДИ: от 8 до 13) | 63 (11,3)  (95% ДИ от 9 до 14) |
| Только ТГВ (%) | 54 (9,7)  (95% ДИ: от 7 до 12) | 61 (10,9)  (95% ДИ: от 8 до 13) |
| **Примечание:**  \*ВТЭ = случаи венозной тромбоэмболии, включавшие ТГВ, ЛЭ и смерть по причине тромбоэмболических осложнений. Различие между группами гепарина и эноксапарина натрия составило -1,16% (90% ДИ: от -4,20% до 1,88%). | | |

Согласно результатам исследования, применение эноксапарина натрия в дозе 40 мг 1 раз в день подкожно, начиная за 2 часа до проведения операции на брюшной полости, и в течение не более 12 дней после операции обладает сопоставимой эффективностью в снижении риска ТГВ с применением гепарина 5000 МЕ каждые 8 часов подкожно.

***Исследование PK568***

Во втором двойном слепом исследовании в параллельных группах эноксапарин натрия применяли в дозе 40 мг 1 раз в день подкожно в сравнении с гепарином 5000 МЕ каждые 8 часов подкожно у пациентов колоректальной хирургии (одна треть пациентов оперировалась по поводу рака). Всего в исследование было рандомизировано 1347 пациентов, и все пациенты получили лечение. Пациенты были в возрасте от 18 до 92 лет (средний возраст 50,1 года), 54,2% были мужчины и 45,8% - женщины [4].

**Таблица 4-9.** Обзор демографических данных пациентов в клиническом исследовании профилактики венозной тромбоэмболии после колоректальной хирургии.

| **Номер исследования** | **Дизайн** | **Схема терапии** | **Субъекты исследования** | **Средний возраст** | **Пол (М/Ж)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| PK568 | Р, ДС, ПГ, ГК, МЦ | **Эноксапарин:**  40 мг подкожно 1\* р/д или  **Гепарин:**  5000 МЕ подкожно 3 р/д  Длительность: 7-10 дней  Период наблюдения 6 недель | Всего = 1347  673  674 | 50,1 лет  (18-92) | 54,2%  /  45,8% |
| **Примечание:**  Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование, ПГ – исследование в параллельных группах, ГК – гепарин-контролируемое исследование, МЦ – многоцентровое исследование  \* пациенты в группе эноксапарина дополнительно получали две инъекции плацебо. | | | | | |

Применение эноксапарина начинали примерно за 2 часа до операции и продолжали примерно в течение 7-10 дней после операции. Первичной конечной точкой эффективности была частота развития ВТЭ. Основная цель исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать не меньшую эффективность эноксапарина натрия в сравнении с гепарином в предотвращении ТГВ. Данные об эффективности представлены ниже.

**Таблица 4-10.** Эффективность эноксапарина натрия при продленной профилактике ТГВ после колоректальной хирургии [4].

| **Конечная точка** | **Эноксапарин натрия, 40 мг 1 р/д п/к, n (%)** | **Гепарин**  **5000 МЕ каждые 8 часов п/к, n (%)** |
| --- | --- | --- |
| **Все пациенты** | 673 (100) | 674 (100) |
| **Терапевтические неудачи** |  |  |
| Все случаи ВТЭ\* (%) | 48 (7,1)  (95% ДИ: от 5 до 9) | 45 (6,7)  (95% ДИ от 5 до 9) |
| Только ТГВ (%) | 47 (7,0)  (95% ДИ: от 5 до 9) | 44 (6,5)  (95% ДИ: от 5 до 8) |
| **Примечание:**  \*ВТЭ = случаи венозной тромбоэмболии, включавшие ТГВ, ЛЭ и смерть по причине тромбоэмболических осложнений. Различие между группами гепарина и эноксапарина натрия составило 0,46% (95% ДИ: от -2,25% до 3,16%). | | |

Согласно результатам исследования, применение эноксапарина натрия в дозе 40 мг 1 раз в день подкожно обладает сопоставимой эффективностью в снижении риска ТГВ с применением гепарина 5000 МЕ каждые 8 часов подкожно при колоректальной хирургии.

**Продленная профилактика венозной тромбоэмболии после проведения операции по поводу рака**

В двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивали четырехнедельный и однонедельный режимы профилактики эноксапарином натрия с точки зрения безопасности и эффективности у 332 пациентов, перенесших плановую операцию по поводу рака брюшной полости или таза. Пациенты получали эноксапарин натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) подкожно ежедневно в течение 6–10 дней, а затем были рандомизированы для получения либо эноксапарина натрия, либо плацебо в течение 21 дня. Двусторонняя венография выполнялась между 25 и 31 днями или ранее в случае возникновения симптомов венозной тромбоэмболии. Пациенты наблюдались в течение трех месяцев. Профилактика эноксапарином натрия в течение четырех недель после операции по поводу рака брюшной полости или таза значительно снижала частоту венографически подтвержденного тромбоза по сравнению с профилактикой эноксапарином натрия в течение одной недели. Частота венозной тромбоэмболии в конце двойной слепой фазы составила 12,0% (n=20) в группе плацебо и 4,8% (n=8) в группе эноксапарина натрия; р=0,02. Эта разница сохранялась в течение трех месяцев (13,8% против 5,5% (n = 23 против 9), p = 0,01) [1].

#### 4.3.1.2. Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний

В двойном слепом многоцентровом исследовании в параллельных группах эноксапарин натрия вводили подкожно в дозе 20 мг или 40 мг один раз в сутки. Эффективность эноксапарина при профилактике ВТЭ у пациентов с тяжелым ограничением подвижности во время острого заболевания сравнивали с плацебо. В это исследование были включены пациенты с сердечной недостаточностью (III или IV класс NYHA), острой дыхательной недостаточностью или хронической дыхательной недостаточностью с осложнениями (не требующей применения искусственной вентиляции легких), острой инфекцией (исключая септический шок) или острым ревматическим заболеванием (острая поясничная или седалищная боль, компрессия позвонков (из-за остеопороза или опухоли), острые артриты суставов нижних конечностей. Всего в исследование было включено 1102 пациента, 1073 из них получили терапию. Частота развития ВТЭ была оценена у 866 пациентов. Возраст пациентов варьировал от 41 до 97 лет (средний возраст 73,55 года); 50,35% пациентов были мужчины и 49,65% - женщины. Лечение продолжалось максимум 14 дней (медиана продолжительности терапии составила 7 дней), наблюдение продолжалось до 90-го дня.

**Таблица 4-11.** Обзор демографических данных пациентов в клиническом исследовании профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов на постельном режиме.

| **Номер исследования** | **Дизайн** | **Схема терапии** | **Субъекты исследования** | **Средний возраст** | **Пол (М/Ж)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| MEDENOX (ENX395006) | Р, ДС, ПГ, ПК, МЦ | 40 мг или 20 мг\* эноксапарина натрия или плацебо подкожно 1 р/д или  Длительность: 6-14 дней  Период наблюдения 3 месяца | Всего = 866  Эноксапарин:  20 мг: 287  40 мг: 291  Плацебо: 288 | 73,55 лет  (41-97) | 49,65%  /  50,35% |
| **Примечание:**  Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование, ПГ – исследование в параллельных группах, ПК – плацебо-контролируемое исследование, МЦ – многоцентровое исследование  \* различие между эноксапарином в дозе 20 мг и плацебо отсутствовало. Доза эноксапарина 20 мг в РФ не одобрена. | | | | | |

Первичной конечной точкой была частота развития венозной тромбоэмболии между 1 и 14 днями, определяемая как ТГВ, обнаруженный с помощью двусторонней флебографии (или дуплексной ультрасонографии), которая проводилась между 6-м и 14-м днями исследования (или раньше, если есть клинические показания) или подтвержденная легочная эмболия. Продолжительность периода наблюдения составила 3 мес. Данные об эффективности представлены ниже.

**Таблица 4-12.** Эффективность эноксапарина натрия при профилактике ТГВ у пациентов, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний [4].

| **Конечная точка** | **Эноксапарин натрия, 40 мг 1 р/д п/к, n (%)** | **Плацебо**  **n (%)** |
| --- | --- | --- |
| **Все пациенты** | 291 (100) | 288 (100) |
| **Терапевтические неудачи\*** |  |  |
| Все случаи ВТЭ\*\* (%) | 16 (5,5%)\*\*\* | 43 (14,9) |
| Все случаи ТГВ (%) | 16 (5,5%) | 40 (13,9) |
| Проксимальный ТГВ (%) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |
| **Примечание:**  \*Терапевтические неудачи в период терапии, между 1-м и 14-м днями исследования.  \*\* ВТЭ = случаи венозной тромбоэмболии, включавшие ТГВ, ЛЭ и смерть по причине тромбоэмболических осложнений  \*\*\* p-значение в сравнении с плацебо = 0,0002 | | |

При подкожном введении в дозе 40 мг один раз в день эноксапарин натрия значительно снижал частоту ТГВ по сравнению с плацебо. Относительное снижение риска для всех событий ВТЭ составило 63% (95% ДИ от 37% до 78%, р = 0,0002). Примерно через 3 месяца после включения в исследование частота венозных тромбоэмболий оставалась значительно ниже при применении эноксапарина в дозе 40 мг (19/272, 6,98%) по сравнению с группой плацебо (45/263, 17,11%), относительный риск составил 0,41 (95% ДИ от 0,25 до 0,68, р = 0,0003).

#### 4.3.1.3. Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии

Безопасность и эффективность эноксапарина при лечении ТГВ с ТЭЛА или без оценивали в 2 клинических исследованиях (PK529 и CPK2091) с участием 1401 пациента.

***Исследование PK529***

В многоцентровом исследовании в параллельных группах 900 пациентов с острым ТГВ нижних конечностей с или без ТЭЛА были рандомизированы для стационарного лечения либо эноксапарином натрия в дозе 1,5 мг/кг один раз в день подкожно, либо эноксапарином натрия в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов подкожно, или гепарином внутривенно болюсно (5000 МЕ) с последующей непрерывной инфузией (вводимой для достижения АЧТВ от 55 до 85 секунд). Всего в исследовании было рандомизировано 900 пациентов, и все пациенты получали лечение. Возраст пациентов варьировал от 18 до 92 лет (средний возраст 60,7 года), из них 54,7% были мужчины и 45,3% - женщины. Все пациенты также получали варфарин натрия (доза корректировалась с целью достижения показателя МНО от 2,0 до 3,0). Варфарин применялся, начиная с периода в течение 72 часов от начала инъекции эноксапарина или гепарина, и в течение 90 дней. Введение эноксапарина или стандартной терапии гепарином проводилось в течение как минимум 5 дней и до тех пор, пока не будет достигнуто целевое значение МНО при совместном применении с варфарином [4].

**Таблица 4-13.** Обзор демографических данных пациентов в клиническом исследовании сравнения эффективности эноксапарина натрия и гепарина для лечения ТГВ.

| **Номер исследования** | **Дизайн** | **Схема терапии\*** | **Субъекты исследования** | **Средний возраст** | **Пол (М/Ж)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| PK529 | Р, ЧС, ПГ, ГК, МЦ | **Эноксапарин:**  1 мг/кг подкожно 2 р/д или  1,5 мг/кг 1 р/д  **Гепарин:**  5000 МЕ внутривенно болюсно с последующей непрерывной инфузией  Длительность: медиана 7 дней | Всего = 900  312  298  290 | 60,7 лет  (18-92) | 54,7%  /  45,3% |
| **Примечание:**  Р – рандомизированное исследование, ЧС – частично слепое исследование, ПГ – исследование в параллельных группах, ГК – гепарин-контролируемое исследование, МЦ – многоцентровое исследование.  \* Также все пациенты получали варфарин натрия. | | | | | |

Основная цель этого исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать, что эноксапарин натрия при его применении один или два раза в день столь же эффективен, как и гепарин для снижения частоты рецидивов ТГВ или ТЭЛА в течение 3 месяцев. Данные об эффективности представлены ниже [4].

**Таблица 4-14.** Эффективность эноксапарина натрия для лечения ТГВ с или без ТЭЛА [4].

| **Конечная точка** | **Режим дозирования\*** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Эноксапарин,**  **1,5 мг/кг мг 1 р/д подкожно**  **n (%)** | **Эноксапарин,**  **1 мг/кг мг 2 р/д подкожно**  **n (%)** | **Гепарин,**  **в/в, в дозе для достижения целевого АЧТВ**  **n (%)** |
| **Все пациенты** | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| **Терапевтические неудачи** |  |  |  |
| Все случаи ВТЭ\*\* (%) | 13 (4,4)\*\*\* | 9 (2,9)\*\*\* | 12 (4,1) |
| Все случаи ТГВ (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| Проксимальный ТГВ (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| ЛЭ (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |
| **Примечание:**  \*Все пациенты также получали варфарин натрия, применение началось в течение 72 часов после введения эноксапарина или гепарина.  \*\* ВТЭ = случаи венозной тромбоэмболии, включавшие ТГВ и/или ЛЭ.  \*\*\* 95% ДИ для различия между режимами лечения составляли:  от -3,0 до 3,5 для сравнения эноксапарина натрия 1 р/д против гепарина;  от -4,2 до 1,7 для сравнения эноксапарина натрия 2 р/д против гепарина. | | | |

Согласно полученным результатам, эноксапарин натрия по схеме 1 мг/кг 2 раза в сутки или по схеме 1,5 мг/кг 1 раз в сутки столь же эффективен, как и режим постоянной инфузии гепарина для профилактики рецидивов ВТЭ у пациентов с острым тромбозом глубоких вен с легочной эмболией или без нее.

***Исследование СPK2091***

Аналогичным образом, в многоцентровом открытом исследовании в параллельных группах у пациентов с острым проксимальным ТГВ изучали эффективность применения эноксапарина натрия в сравнении с гепарином. Пациенты, которые не могли получать терапию амбулаторно были исключены из исследования. Критерии исключения для амбулаторного лечения включали невозможность получать амбулаторную терапию гепарином из-за сопутствующих заболеваний, возможность несоблюдения режима терапии, и невозможность явки на последующие визиты в качестве амбулаторного пациента из-за по географическим причинам. Пациенты могли проходить лечение в больнице, однако только пациентам, которым назначался эноксапарин натрия, разрешалось вернуться домой в период для терапии (72%). Всего в исследовании был рандомизирован 501 пациент, и все пациенты получали лечение. Возраст варьировал от 19 до 96 лет (средний возраст 57,8 года); 60,5% пациентов были мужчинами и 39,5% - женщины. Пациенты в группе эноксапарина получали его в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов подкожно. В группе гепарина препарат вводили внутривенного болюсного (5000 МЕ) с последующей непрерывной инфузией для достижения АЧТВ от 60 до 85 секунд (стационарное лечение). Все пациенты также получали варфарин натрия, как описано для предыдущего исследования. Инъекции эноксапарина или гепарина проводили в течение минимум 5 дней.

**Таблица 4-15.** Обзор демографических данных пациентов в клиническом исследовании сравнения эффективности эноксапарина натрия и гепарина для лечения ТГВ.

| **Номер исследования** | **Дизайн** | **Схема терапии\*** | **Субъекты исследования** | **Средний возраст** | **Пол (М/Ж)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| CPK2091 | Р, О, ПГ, ГК, МЦ | **Эноксапарин:**  1 мг/кг подкожно 2 р/д или  **Гепарин:**  5000 МЕ внутривенно болюсно с последующей непрерывной инфузией 20000 МЕ  Длительность: не менее 5 дней (медиана для обеих групп составила 6 дней)  Период наблюдения: 3 месяца | Всего = 501  247  254 | 61 год  (19-96) | 60,5%  /  39,5% |
| **Примечание:**  Р – рандомизированное исследование, О – открытое исследование, ПГ – исследование в параллельных группах, ГК – гепарин-контролируемое исследование, МЦ – многоцентровое исследование.  \* Также все пациенты получали варфарин натрия. | | | | | |

Первичной конечной точкой эффективности была частота ВТЭ у всех пациентов, получавших лечение. Основная цель состояла в сравнении эффективности и безопасности амбулаторного режима антикоагулянтной терапии в фиксированной дозе (эноксапарин натрия) со стандартным стационарным режимом антикоагулянтной терапии при непрерывной внутривенной инфузии (гепарин). Данные об эффективности представлены ниже.

**Таблица 4-16.** Эффективность эноксапарина натрия для лечения ТГВ [4].

| **Конечная точка** | **Режим дозирования\*** | |
| --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия, 1 мг/кг 2 р/д п/к, n (%)** | **Гепарин, в/в, в дозе для достижения целевого АЧТВ, n (%)** |
| **Все пациенты** | 247 (100) | 254 (100) |
| **Терапевтические неудачи** |  |  |
| Все случаи ВТЭ\*\* (%) | 13 (5,3)\*\*\* | 17 (6,7) |
| Случаи только ТГВ (%) | 11 (4,5) | 14 (5,5) |
| Проксимальный ТГВ (%) | 10 (4,0) | 12 (4,7) |
| ЛЭ (%) | 2 (0,8) | 3 (1,2) |
| **Примечание:**  \* Все пациенты также получали варфарин натрия, применение началось вечером на второй день после начала введения эноксапарина или гепарина.  \*\* ВТЭ = случаи венозной тромбоэмболии, включавшие ТГВ и/или ЛЭ.  \*\*\* 95% ДИ для различия между режимами лечения составляли от -2,72 до 5,58. | | |

У пациентов с проксимальным ТГВ инъекция эноксапарина натрия в фиксированной дозе 1 мг/кг подкожно дважды в день оказалось таким же эффективным для снижения риска рецидива ВТЭ, как стандартная терапия гепарином при непрерывном внутривенном введении.

**Продленное лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика их рецидивов у пациентов с активным раком**

В клинических исследованиях с ограниченным числом пациентов зарегистрированная частота рецидивов ВТЭ у пациентов, получавших эноксапарин один или два раза в день в течение 3–6 месяцев, оказалась сравнимой с таковой у пациентов, получавших варфарин.

Эффективность в реальных условиях оценивалась в когорте из 4451 пациента с симптоматической ВТЭ и активным раком из многонационального регистра RIETE пациентов с ВТЭ и другими тромботическими состояниями. 3526 пациентов получали эноксапарин подкожно в течение до 6 месяцев; 925 пациентов получали тинзапарин или далтепарин подкожно. Среди 3526 пациентов, получавших эноксапарин, 891 пациент получал дозу 1,5 мг/кг один раз в день в качестве начальной терапии и продленное лечение до 6 месяцев (один раз в день), 1854 пациента получали начальную дозу 1,0 мг/кг два раза в день и продленное лечение до 6 месяцев (два раза в день), а 687 пациентов получали дозу 1,0 мг/кг два раза в день в качестве начального лечения, а затем продленное лечение в дозе 1,5 мг/кг один раз в день (два-один раз в день) в течение 6 месяцев. Средняя и медиана продолжительности лечения до смены схемы терапии составляли 17 и 8 дней, соответственно. Не было существенной разницы в частоте рецидивов ВТЭ между двумя группами лечения (см. таблицу 4-16), при этом эноксапарин соответствовал предварительно установленному критерию не меньшей эффективности 1,5 (ОР с поправкой на соответствующие коварианты 0,817, 95% ДИ: 0,499–1,336). Не было статистически значимой разницы между двумя группами лечения в отношении относительного риска больших (фатальных или нефатальных) кровотечений и смерти от всех причин (см. таблицу 4-17) [1].

**Таблица 4-17.** Эффективность и безопасность эноксапарина натрия в исследовании RIETECAT [1].

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Исход** | **Группа эноксапарина, n=3526** | **Группа других НМГ,**  **n=925** | **Скорректированное отношение рисков эноксапарин/другой НМГ**  **(95% ДИ)** |
| Рецидив ТГВ | 70 (2,0%) | 23 (2,5%) | 0,817 (0,499-1,336) |
| Большое кровотечение | 111 (3,1%) | 18 (1,9%) | 1,522 (0,899-2,577) |
| Малое кровотечение | 87 (2,5%) | 24 (2,6%) | 0,881 (0,550-1,410) |
| Общее число смертей | 666 (18,9%) | 157 (17,0%) | 0,974 (0,813-1,165) |

Обзор результатов по схемам лечения, использованным в исследовании RIETECAT среди пациентов, завершивших 6-месячный курс лечения, представлен ниже.

**Таблица 4-18.** Исходы у пациентов, завершивших 6-месячное лечение, по разным схемам применения эноксапарина и других НМГ [1].

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исход**  **N (%)**  **(95% ДИ)** | **Эноксапарин, все режимы терапии**  **N=1432** | **Эноксапарин**  **1 р/д**  **N=444** | **Эноксапарин**  **2 р/д**  **N=529** | **Эноксапарин**  **2 р/д→1 р/д**  **N=406** | **Эноксапарин**  **1 р/д→2 р/д**  **N=14** | **Эноксапарин**  **более 1-го перехода**  **N=39** | **НМГ, одобренные в ЕС**  **N=429** |
| Рецидив ВТЭ | 70 (4,9%)  (3,8% – 6,0%) | 33 (7,4%)  (5,0% – 9,9%) | 22 (4,2%)  (2,5% – 5,9%) | 10 (2,5%)  (0,9% – 4,0%) | 1 (7,1%)  (0% – 22,6%) | 4 (10,3%)  (0,3% – 20,2%) | 23 (5,4%)  (3,2% – 7,5%) |
| Большое кровотечение (фатальное и нефатальное) | 111 (7,8%)  (6,4% – 9,1%) | 31 (7,0%)  (4,6% – 9,4%) | 52 (9,8%)  (7,3% – 12,4%) | 21 (5,2%)  (3,0% – 7,3%) | 1 (7,1%)  (0% – 22,6%) | 6 (15,4%)  (3,5% – 27,2%) | 18 (4,2%)  (2,3% – 6,1%) |
| Малое кровотечение, клинически значимое | 87 (6,1%)  (4,8% – 7,3%) | 26 (5,9%)  (3,7% – 8,0%) | 33 (6,2%)  (4,2% – 8,3%) | 23 (5,7%)  (3,4% – 7,9%) | 1 (7,1%)  (0% – 22,6%) | 4 (10,3%)  (0,3% – 20,2%) | 24 (5,6%)  (3,4% – 7,8%) |
| Смерть по любой причине | 666  (46,5%) (43,9% – 49,1%) | 175 (39,4%)  (34,9% – 44,0%) | 323 (61,1%) (56,9% – 65,2%) | 146 (36,0%) (31,3% – 40,6%) | 6  (42,9%)  (13,2% – 72,5%) | 16  (41,0%)  (24,9% – 57,2%) | 157 (36,7%) (32,1% – 41,3%) |
| Смерть по причине ЛЭ или кровотечения | 48 (3,4%)  (2,4% – 4,3%) | 7 (1,6%)  (0,4% – 2,7%) | 35 (6,6%)  (4,5% – 8,7%) | 5 (1,2%)  (0,2% – 2,3%) | 0 (0%)  - | 1 (2,6%)  (0% – 7,8%) | 11 (2,6%)  (1,1% – 4,1%) |

#### 4.3.1.4. Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа

В проспективном рандомизированном перекрестном исследовании сравнили безопасность, клиническую эффективность и экономическую эффективность эноксапарина натрия с нефракционированным гепарином у 36 пациентов на гемодиализе. Пациенты были случайным образом распределены в группу эноксапарина натрия (1 мг/кг массы тела, что эквивалентно 100 МЕ), либо стандартного гепарина. Проспективное наблюдение проводилось в течение 12 недель (36 диализов), после чего пациентов переводили на альтернативную терапию еще на 12 недель. Антикоагулянтную активность гепарина контролировали по времени активированной коагуляции. Средний возраст пациентов составлял 68,5 лет (диапазон от 22 до 85 лет). Из 36 пациентов 17 (47,2%) были мужчинами, 19 (52,8%) – женщины. Медиана времени нахождения пациента на диализе составляла 30 месяцев (от 1 до 136 месяцев). При проведении диализа с применением эноксапарина натрия отмечалась сниженная частота образования сгустков в диализаторе и его магистралях в сравнении с гепарином (p<0,001) [5].

Безопасность и эффективность однократного болюсного введения эноксапарина при проведении гемодиализа были оценены в открытом пострегистрационном исследовании с участием 781 стабильного пациента, нуждающегося в гемодиализе, в 79 диализных центрах Германии. Средний возраст пациентов составил 62 года; у 31% пациента зарегистрирована терминальная болезнь почек вследствие сахарного диабета. Пациенты наблюдались в течение 32 недель. За период исследования было проведено 24117 процедур гемодиализа с применением эноксапарина натрия в средней дозе 70,1 МЕ/кг (медианная общая доза составила 5000 МЕ) в качестве антикоагулянтной терапии (однократной болюсной или непрерывной). В 83,0% случаев эноксапарин вводили однократно болюсно. Согласно результатам оценки 257 процедур гемодиализа, практически идентичные уровни анти-Ха активности в конце процедуры гемодиализа были обнаружены при однократном болюсном (50 МЕ/кг) и непрерывном (средняя общая доза 43 МЕ/кг) режимах антикоагулянтной терапии. На основании полученных данных, для регулярного применения в процессе гемодиализа может быть рекомендована средняя доза эноксапарина натрия 70 МЕ/кг, что соответствует инструкциям производителя 50–100 МЕ/кг [6].

#### 4.3.1.5. Профилактика ишемических осложнений при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъема сегмента ST

***Исследование ESSENCE - RP54563q-303***

В многоцентровом двойном слепом исследовании в параллельных группах пациенты, недавно перенесшие нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда без зубца Q были рандомизированы для получения инъекции эноксапарина натрия в дозе 1 мг/кг каждые 12 ч подкожно или гепарина внутривенно болюсно (5000 ЕД) с последующей непрерывной инфузией (с корректировкой для достижения АЧТВ от 55 до 85 секунд). В общей сложности в исследование был включен 3171 пациент, терапию прошли 3107 пациентов. Возраст пациентов составлял от 25 до 94 лет (средний возраст 63,7 года), при этом 33,6% из них были женщины и 66,4% - мужчины. Около 89,8% пациентов были европеоиды, 4,8% - негроиды, 2,0% - монголоиды и 3,5% - другие. Всем пациентам также назначался аспирин в дозе от 100 до 325 мг в сутки. Лечение начинали в течение 24 часов после события (нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда без зубца Q) и продолжали до клинической стабилизации, проведения процедур реваскуляризации или выписки из стационара; максимальная продолжительность терапии составляла 8 дней [1, 4].

**Таблица 4-19.** Обзор демографических данных пациентов в клиническом исследовании применения эноксапарина натрия при профилактике ишемических осложнений у пациентов, перенесших нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда без зубца Q.

| **Номер исследования** | **Дизайн** | **Схема терапии\*** | **Субъекты исследования** | **Средний возраст** | **Пол (М/Ж)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ESSENCE -  RP54563q-303 | Р, ДС, ПГ, ГК, МЦ | **Эноксапарин:**  1 мг/кг подкожно 2 р/д или  **Гепарин:**  5000 МЕ внутривенно болюсно с последующей непрерывной инфузией  Длительность: 48 часов – 8 дней (медиана – 2,6 дней) | Всего = 3107  1578  1529 | 63,7 лет  (25-94) | 66,4%  /  33,6% |
| **Примечание:**  Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование, ПГ – исследование в параллельных группах, ПК – гепарин-контролируемое исследование, МЦ – многоцентровое исследование.  \* Также все пациенты получали аспирин в дозе от 100 до 325 мг в день. | | | | | |

Первичная конечная точка эффективности была комбинированной и включала частоту трех исходов: смерть, ИМ и рецидив стенокардии на 14-й день. Результаты исследования представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-20.** Эффективность эноксапарина натрия при профилактике ишемических осложнений у пациентов, перенесших нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда без зубца Q (оценка по комбинированной первичной точке) [4].

| **Конечная точка** | **Режим дозирования\*** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия\*\*\*,**  **1 мг/кг 2 р/д, п/к, n (%)** | **Гепарин, в/в, в дозе для достижения целевого АЧТВ, n (%)** | **Снижение риска (%)** | **p-значение** |
| **Все пациенты** | 1578 (100) | 1529 (100) |  |  |
| **Временная точка\*\*** |  |  |  |  |
| 48 часов | 96 (6,1) | 112 (7,3) | 1,2 | 0,120 |
| 14 дней | 261 (16,5) | 303 (19,8) | 3,3 | 0,017 |
| **Примечание:**  \* Все пациенты также получали аспирин в дозе от 100 до 325 мг в день.  \*\* Время проведения оценки отсчитывалось от момента начала терапии. Терапия продолжалась в течение до 8 дней (медиана длительности терапии составляла 2,6 дней).  \*\*\* Ограничение дозы эноксапарина в зависимости от веса пациента не применялось. | | | | |

Частота наступления событий, соответствовавших комбинированной тройной конечной точки (смерть, ИМ, рецидивирующая стенокардия), была значительно ниже при применении эноксапарина натрия по сравнению с гепарином через 14 дней после начала лечения (16,5% против 19,8%, р = 0,017). Более низкая частота событий первичной конечной точки сохранялась до 30 дней после начала лечения (19,8% в группе эноксапарина по сравнению с 23,3% в группе гепарина, р=0,016). Эти результаты наблюдались при анализе данных, полученных как от всех рандомизированных, так и от всех пациентов, завершивших терапию согласно протоколу.

**Преимущества эноксапарина натрия в течение от 30 дней до 1 года после начала терапии**

В ходе дополнительного исследования ESSENCE (последующее наблюдение за пациентами из вышеописанного исследования в течение 1 года) и клиническом исследовании TIMI 11B оценивались преимущества эноксапарина натрия в течение от 30 дней до 1 года после начала терапии.

***Исследование ESSENCE – последующее наблюдение в течение 1 года***

Чтобы определить, сохраняется ли превосходство эноксапарина натрия над гепарином при длительном наблюдении, среди всех пациентов, включенных в исследование ESSENCE-RP54563q-303, проводился опрос через 1 год. Был организован ретроспективный сбор данных, с пациентами связывались по телефону. Полная информация была получена от 2915 пациентов. Пациенты, не зарегистрированные как умершие, считались потерянными для последующего наблюдения.

**Таблица 4-21.** Обзор демографических данных пациентов в исследовании последующего наблюдения.

| **Номер исследования** | **Дизайн** | **Схема терапии** | **Субъекты исследования** | **Средний возраст** | **Пол (М/Ж)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ESSENCE -  последующее наблюдение в течение 1 года | Ретроспективный сбор данных | см. исследование ESSENCE -  RP54563q-303 | Всего = 2915  эноксапарин: 1469  гепарин: 1446 | 64  (25-94) | 66,1%  /  33,9% |

В этом исследовании использовалась та же комбинированная тройная конечная точка, включавшая частоту наступления смертельного исхода, ИМ или рецидивирующей стенокардии. Данные об эффективности, полученные в этом исследовании, представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-22.** Эффективность эноксапарина натрия при профилактике ишемических осложнений у пациентов, последующее наблюдение в течение 1 года [4].

| **Конечная точка** | **Режим дозирования\*** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия\*,**  **n (оц. %)\*\*** | **Гепарин,**  **n (оц. %)\*\*** | **Отношение рисков (%)** | **p-значение (лог-ранговое)** |
| **Число пациентов** | 1607 | 1564 |  |  |
| **Комбинированная ПКТ** | 498 (32,0) | 543 (35,7) | 0,87 | 0,0217 |
| Смерть \*\*\* | 94 (6,0) | 114 (7,5) | 0,80 | 0,0995 |
| ИМ | 106 (7,0) | 123 (8,2) | 0,83 | 0,1613 |
| Рецидивирующая стенокардия | 394 (25,7) | 417 (28,0) | 0,90 | 0,1207 |
| **Примечание:**  ПКТ – первичная конечная точка  \* Ограничение дозы эноксапарина в зависимости от веса пациента не применялось.  \*\* оц. % - процент, полученный на основе кривых Каплана-Мейера (оценочные вероятности с учетом пациентов, выбывших из наблюдения). Исходы по тройной конечной точке не являются взаимоисключающими.  \*\*\* К смерти также относили события, когда пациент был реанимирован. В течение 1 года наблюдения отмечен 31 случай реанимации пациентов (12 в группе эноксапарина и 19 в группе гепарина). | | | | |

Частота наступления событий, включенных в оценку комбинированной первичной конечной точки, была значительно ниже у пациентов, получавших эноксапарин натрия по сравнению с гепарином (32% против 35,7% соответственно, p = 0,0217). Частота проведения сердечной катетеризации (55,8% против 59,4%, р = 0,036), а также частота реваскуляризации (35,9% против 41,2%, р=0,002) была значительно ниже в группе эноксапарина, чем в группе гепарина [4].

***Исследование TIMI 11B***

Исследование TIMI 11B было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым исследованием в параллельных группах, целью которого была оценка эффективности и безопасности непрерывного подкожного применения эноксапарина натрия в сравнении с гепарином у пациентов с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без зубца Q. Исследование включало 2 фазы лечения: (1) острая фаза – стационарное лечение с применением препаратов в дозе, пересчитанной на массу тела, и (2) хроническая фаза – амбулаторное лечение исследуемым препаратом, в течение 35 дней, начиная с выписки из больницы или на 8-й день, в зависимости от того, какое событие наступило первым. Терапия включала непрерывное введение гепарина в течение ≥ 3 дней с последующими подкожными инъекциями плацебо или введение эноксапарина в острой фазе (30 мг внутривенно болюсно, затем по 1 мг/кг каждые 12 ч) и в хронической фазе (40–60 мг каждые 12 ч). Всего в исследование было рандомизировано 3910 пациентов, терапию получили 3874 пациента в острой фазе и 2364 в хронической фазе. Средний возраст составлял 64,3 года (от 29 до 93 лет), 64,8% пациентов были мужчины и 35,2% - женщины [4].

**Таблица 4-23.** Обзор демографических данных пациентов в клиническом исследовании применения эноксапарина натрия в исследовании TIMI 11B [4].

| **Номер исследования** | **Дизайн** | **Схема терапии\*** | **Субъекты исследования** | **Средний возраст\*\*** | **Пол\*\* (М/Ж)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| TIMI 11B | Р, ДС, ПГ, ГК, МЦ | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | **Острая фаза**  **(доза на основе массы тела)** | | | | в/в болюсно | п/к | в/в инфузия | | Эноксапарин | 30 мг + плацебо 70 Ед/кг | 1,0 мг/кг каждые 12 ч | В соответствии плацебо | | Гепарин\* | 70 МЕ/кг + плацебо 30 мг | В соответствии плацебо | 15 МЕ/кг/ч | | Примечание:  \*в дозе для достижения целевого АЧТВ 1,5-2,0 от контрольного значения | | | |   Длительность: до выписки из больницы или дня 8 (медиана составила 4,63 дня для эноксапарина и 3,02 дня для гепарина) | Всего = 3874  1938  1936 | 64,3 лет  (29-93) | 64,8%  /  35,2% |
| |  |  | | --- | --- | |  | **Хроническая фаза (фиксированная доза)** | | Эноксапарин | ≥65 кг – 60 мг каждые 12 ч  <65 кг – 40 мг каждые 12 ч | | Гепарин\* | В соответствии плацебо | | Примечание:  \*в дозе для достижения целевого АЧТВ1,5-2,0 от контрольного значения | |   Длительность: 35 дней (медиана составила 34,4 дня для эноксапарина и 34,5 дней для гепарина)  Период наблюдения: 3 месяца, 1 год | Всего = 2364  1179  1185 |
| **Примечание:**  Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование, ПГ – исследование в параллельных группах, ПК – гепарин-контролируемое исследование, МЦ – многоцентровое исследование.  \* Также все пациенты получали аспирин в дозе от 100 до 325 мг в день.  \*\* Расчет для всех рандомизированных пациентов. | | | | | |

Основная цель исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать преимущество эноксапарина натрия по сравнению с гепарином у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q при применении препаратов в соответствии с вышеописанным режимом терапии. Первичная конечная точка оценки эффективности состояла в определении частоты таких событий, как смертельный исход, ИМ и нестабильная стенокардия, требующая проведения срочной реваскуляризации. Данные об эффективности предоставлены в таблицах ниже.

**Таблица 4-24.** Эффективность эноксапарина натрия в исследовании TIMI 11B [4].

| **Конечная точка** | **Режим дозирования** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия\*,**  **N=1953, n (%)** | **Гепарин,**  **N=1957, n (%)** | **Отношение шансов (95% ДИ)** |
| **Комбинированная ПКТ\*\*** | 337 (17,3) | 385 (19,7) | 0,85 (0,72; 1,00)\*\*\* |
| Смерть | 75 (3,8) | 78 (4,0) | 0,96 (0,69; 1,33) |
| ИМ | 107 (5,5) | 129 (6,6) | 0,82 (0,63; 1,07) |
| Рецидивирующая стенокардия, требующая срочной реваскуляризации | 208 (10,7) | 247 (12,6) | 0,82 (0,67; 1,00) |
| **Примечание:**  ПКТ – первичная конечная точка  \* Ограничение дозы эноксапарина в зависимости от веса пациента не применялось.  \*\* до дня 43.  \*\*\* p=0,048. | | | |

**Таблица 4-25.** Частота наступления комбинированной первичной конечной точки у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без зубца Q [4].

| **Временная точка** | **Эноксапарин натрия,**  **N=1953**  **n (%)** | **Гепарин,**  **N=1957**  **n (%)** | **Отношение шансов** | **95% ДИ для отношения шансов** | **p-значение** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 48 часов | 108 (5,5) | 142 (7,3) | 0,75 | (0,58; 0,97) | 0,026 |
| День 8 | 242 (12,4) | 284 (14,5) | 0,83 | (0,69; 1,00) | 0,048 |
| День 14 | 277 (14,2) | 326 (16,7) | 0,82 | (0,69; 0,98) | 0,029 |
| День 43 | 337 (17,3) | 385 (19,7) | 0,85 | (0,72; 1,00) | 0,048 |

На 43-й день частота наступления исходов, включенных в оценку комбинированной конечной точки (смерть, ИМ или тяжелая рецидивирующая стенокардия, требующая срочной реваскуляризации) была ниже при применении эноксапарина натрия, чем при применении гепарина (17,3% против 19,7%, соответственно), что представляет собой снижение относительного риска на 12,3% (p=0,048). Значительное сокращение частоты также наблюдалось через 48 часов, 8 дней и 14 дней. Частота двойной конечной точки (включающая события смерть и ИМ) также последовательно снижалась во всех временных точках, хотя различие не достигло статистической значимости.

#### 4.3.1.6. Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI)

***Исследование XRP4563B/3001 ExTRACT-TIMI 25***

В многоцентровом двойном слепом исследовании в параллельных группах (XRP4563B/3001 ExTRACT-TIMI 25), пациенты с острым инфарктом миокарда, которым была назначена фибринолитическая терапия, были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо эноксапарина натрия, либо нефракционированного гепарина. Все пациенты также получали аспирин в течение как минимум 30 дней. Эноксапарин натрия/гепарин вводили за 15 минут до и через 30 минут после начала фибринолитической терапии. Нефракционированный гепарин вводили, начиная с внутривенного болюса 60 МЕ/кг (максимум 4000 ЕД) с последующей инфузией 12 МЕ/кг в час (начальная максимальная доза 1000 ЕД в час) и корректировкой дозы для поддержания АЧТВ в 1,5–2,0 раза выше контрольного значения. Внутривенную инфузию проводили в течение не менее 48 часов. Доза эноксапарина натрия корректировалась в зависимости от возраста пациента и функции почек. Пациентам моложе 75 лет эноксапарин вводили однократно внутривенно болюсно в дозе 30 мг плюс подкожную в дозе 1 мг/кг с последующим подкожным введением в дозе 1,0 мг/кг каждые 12 часов. Пациентам старше 75 лет эноксапарин натрия не вводили внутривенно болюсно, а подкожная доза составляла до 0,75 мг/кг каждые 12 часов. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (расчетный клиренс креатинина менее 30 мл в минуту) допускалось корректировать дозу эноксапарина натрия до 1,0 мг/кг каждые 24 часа. Подкожное введение эноксапарина проводили до выписки из больницы или максимум в течение 8 дней (в зависимости от того, что наступит раньше).

Если чрескожное коронарное вмешательство выполнялось в течение периода терапии, пациенты должны были быть ослеплены в отношении препарата антитромботической поддержки. Поэтому для пациентов на эноксапарине, ЧКВ должно было быть выполнено при продолжении применения эноксапарина (без переключения на другой препарат) в соответствии со схемой терапии, применявшейся в предыдущих исследованиях. Если последнее подкожное введение эноксапарина натрия производилось менее чем за 8 часов до надувания баллона, дополнительного введения эноксапарина не требовалось. Если же последнее подкожное введение эноксапарина натрия производилось более чем за 8 часов до надувания баллона, эноксапарин натрия вводили внутривенно болюсно в дозе 0,3 мг/кг.

Всего в исследование было включено 20 506 пациентов, из которых в популяцию ITT (intention-to-treat) вошло 20 479 пациентов. Возраст пациентов составлял от 20 до 99 лет (средний возраст 59,8 лет). Около 23,5% пациентов были женского пола и 76,5 % мужского пола. Примерно 87,2% пациентов были представителями европеоидной расы, 0,2% - негроидной, 9,8% - монголоидной и 2,8% - другой. Фибринолитический препарат вводили всем, кроме 4 пациентов, при этом 79,8% получали фибрин-специфический препарат и 20,2% получали стрептокиназу. ЧКВ было проведено у 4 716 пациентов.

**Таблица 4-26.** Обзор демографических данных пациентов в клиническом исследовании применения эноксапарина натрия для лечения пациентов с STEMI.

| **Номер исследования** | **Дизайн** | **Схема терапии** | **Субъекты исследования** | **Средний возраст** | **Пол (М/Ж)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| XRP4563B/3001 ExTRACT-TIMI 25 | Р, ДС, ПГ, ГК, МН | **Эноксапарин:**  ***пациенты младше 75 лет:***  30 мг в/в болюсно, далее 1,0 мг/кг п/к (максимум 100 мг/инъекцию для первых 2-х инъекций) каждые 12 ч (первая п/к доза должна вводиться в течение 15 мин после в/в)  ***пациенты 75 лет и старше:***  (без болюсного введения)  0,75 мг/кг п/к (максимум 75 мг/инъекцию для первых 2-х инъекций) каждые 12 ч  ***пациенты с КК <30 мл/мин:***a,b  30 мг в/в болюсно, далее 1,0 мг/кг п/к каждые 24 ч (первая п/к доза должна вводиться в течение 15 мин после в/в)  Длительность: 8 дней  **Гепарин:**  ***Все пациенты:***  60 МЕ/кг в/в болюсно (максимум 4000 МЕ), далее непрерывное введение (начиная с 12 МЕ/кг) максимум 1000 МЕ/ч с корректировкой по показателю АЧТВ (начало инфузии в течение 15 мин после в/в)  Длительность: 48 часов | Всего = 20 479  10 256  10 223 | 59,8 лет  (20-99)  59,9 лет  (20-98) | 7841/  2415  7855/  2368 |
| **Примечание:**  Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование, ПГ – исследование в параллельных группах, ПК – гепарин-контролируемое исследование, МН – многонациональное исследование.  a Субъекты с тяжелой степенью нарушения функции почек на скрининге исключались из исследования.  b Субъектам в возрасте ≥75 лет болюсное в/в введение не проводилось. | | | | | |

Первичная конечная точка эффективности была комбинированной и включала смерть по любой причине или повторный инфаркт миокарда в первые 30 дней после рандомизации.

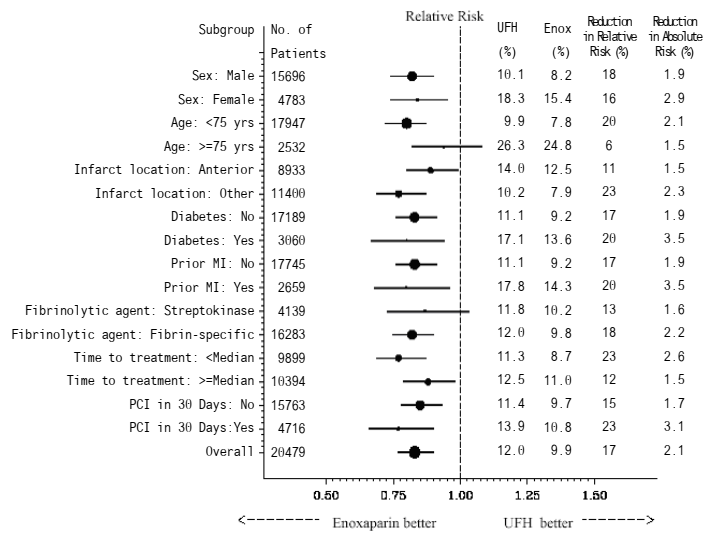
Данные об эффективности, представленные ниже, показывают, что частота наступления событий, включенных в оценку первичной конечной точки эффективности (смерть или повторный инфаркт миокарда), составил 9,9% в группе эноксапарина по сравнению с 12,0% в группе нефракционированного гепарина, что соответствует снижению абсолютного риска на 2,1%, и снижению относительного риска на 17% (p<0,001).

**Таблица 4-27.** Эффективность эноксапарина натрия для лечения пациентов с STEMI [4].

| **Конечные точки** | **Эноксапарин натрия,**  **N=10 256**  **n (%)** | **Гепарин,**  **N=10 223**  **n (%)** | **Сниже-ние абсолютного риска (%)** | **Относительный риск (95% ДИ)** | **p-значение** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исход через 48 часов** | | | | | |
| Смерть или ПИМ | 478 (4,7) | 531 (5,2) | 0,5 | 0,90 (0,80; 1,01) | 0,08 |
| Смерть | 383 (3,7) | 390 (3,8) | 0,1 | 0,98 (0,85; 1,12) | 0,76 |
| ПИМ | 102 (1,0) | 156 (1,5) | 0,5 | 0,65 (0,51; 0,84) | <0,001 |
| СР | 74 (0,7) | 96 (0,9) | 0,2 | 0,77 (0,57; 1,04) | 0,09 |
| Смерть, ПИМ или СР | 548 (5,3) | 622 (6,1) | 0,8 | 0,88 (0,79; 0,98) | 0,02 |
| **Исход через 8 дней** | | | | | |
| Смерть или ПИМ | 740 (7,2) | 954 (9,3) | 2,1 | 0,77 (0,71; 0,85) | <0,001 |
| Смерть | 559 (5,5) | 605 (5,9) | 0,4 | 0,92 (0,82; 1,03) | 0,15 |
| ПИМ | 204 (2,0) | 379 (3,7) | 1,7 | 0,54 (0,45; 0,63) | <0,001 |
| СР | 145 (1,4) | 247 (2,4) | 1,0 | 0,59 (0,48; 0,72) | <0,001 |
| Смерть, ПИМ или СР | 874 (8,5) | 1181 (11,6) | 3,1 | 0,74 (0,68; 0,80) | <0,001 |
| **Исход через 30 дней** | | | | | |
| **ПКТ (Смерть или ПИМ )** | **1017 (9,9)** | **1223 (12,0)** | **2,1** | **0,83 (0,77;0,90)** | **<0,001** |
| Смерть | 708 (6,9) | 765 (7,5) | 0,6 | 0,92 (0,84; 1,02) | 0,11 |
| ПИМ | 352 (3,4) | 508 (5,0) | 1,6 | 0,69 (0,60; 0,79) | <0,001 |
| СР | 213 (2,1) | 286 (2,8) | 0,7 | 0,74 (0,62; 0,88) | <0,001 |
| Смерть, ПИМ или СР | 1199 (11,7) | 1479 (14,5) | 2,8 | 0,81 (0,75; 0,87) | <0,001 |
| **Примечание:**  ПИМ – повторный инфаркт миокарда;  ПКТ – первичная конечная точка;  СР – срочная реваскуляризация. Представляла собой эпизоды рецидивирующей ишемии миокарда (без инфаркта), которые требовали принятия решения о проведении коронарной реваскуляризации в период той же госпитализации, когда возникла ишемия. | | | | | |

Первичной конечной точкой эффективности была комбинированная точка, включавшая события смерть от любой причины и повторный инфаркт миокарда в первые 30 дней. Согласно полученным результатам, преимущества эноксапарина над гепарином проявились уже через 48 часов, когда время наблюдалось снижение относительного риска повторного инфаркта миокарда на 35%, что соответствует снижению абсолютного риска на 0,5% (p < 0,0001). Положительный эффект эноксапарина в отношении событий, входивших в оценку первичной конечной точки, был сопоставимым в ключевых подгруппах по возрасту, полу, локализацию инфаркта, наличию/отсутствию диабета в анамнезе, наличию/отсутствию предшествующего инфаркта миокарда в анамнезе, типу фибринолитика и времени до применения эноксапарина (время от появления симптомов до введения исследуемого препарата, медиана составила 3,2 часа) [4].

**Рисунок 4-1.** Относительный риск и абсолютная частота событий, входящих в оценку первичной конечной точки эффективности, через 30 дней в различных подгруппах.



Таким образом, эноксапарин обладает значительным преимуществом по сравнению с нефракционированным гепарином, у пациентов, которые перенесли чрескожное коронарное вмешательство (снижение относительного риска на 23%, снижение абсолютного риска на 3,1%) или которые лечились медикаментозно (снижение относительного риска на 15 %, снижение абсолютного риска на 1,7%, p = 0,27 для взаимодействия).

Частота исходов по комбинированной конечной точке на 30-й день была значительно ниже (p<0,0001) в группе эноксапарина (10,1%) в сравнении с группой гепарина (12,2%), и соответствует снижению абсолютного риска на 2,1% и снижению относительного риска на 17% в пользу лечения эноксапарином натрия.

**Преимущества эноксапарина натрия в течение от 30 дней до 1 года после начала терапии**

В исследовании ExTRACT было предусмотрено проведение дополнительного периода последующего наблюдения в течение 1 года, в ходе которого оценивались преимущества эноксапарина натрия над гепарином после 30 дней терапии.

Чтобы определить, сохраняется ли превосходство эноксапарина натрия над гепарином при длительном наблюдении, среди всех пациентов, включенных в исследование ExTRACT, проводился опрос через 1 год. Основной задачей периода наблюдения было оценить состояние пациентов через 6 и 12 месяцев путем учета таких показателей, как частота смертельных исходов, повторного инфаркта миокарда, инвалидизирующего инсульта или повторной госпитализации. Полная информация за 1 год была доступна от 18 160 (88,7%) пациентов, 2312 (11,3%) пациентов выбыли из исследования. Основными причинами выбывания были смерть - 2115 (10,3%) пациентов, другие причины - 90 (0,4%) пациентов, потеря из наблюдения - 107 (0,5 %) пациентов [4].

**Таблица 4-28.** Обзор демографических данных пациентов в клиническом исследовании ExTRACT, последующее наблюдение в течение 1 года.

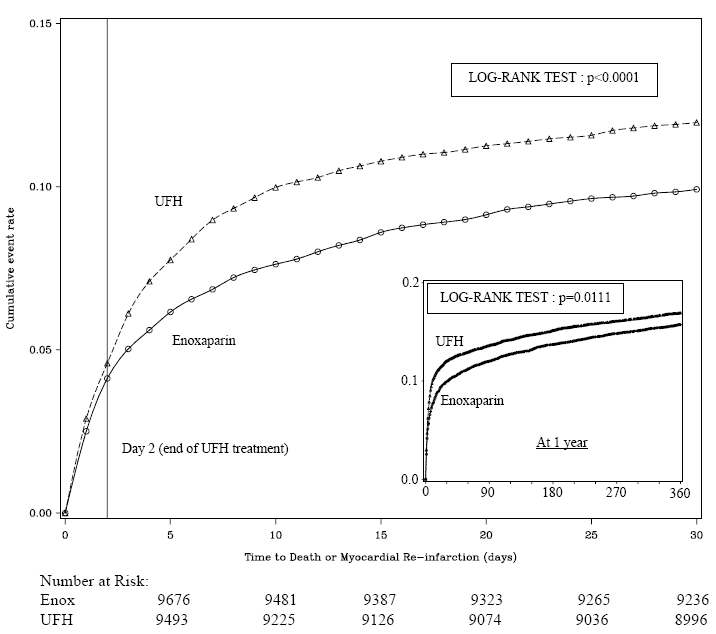
| **Номер исследования** | **Дизайн** | **Схема терапии** | **Субъекты исследования** | **Средний возраст** | **Пол (М/Ж)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ExTRACT -  последующее наблюдение в течение 1 года | Сбор данных в течение 1 года | Схема терапии в основном периоде исследования указана в Табл. 4-26.  Во время дополнительного периода наблюдения пациенты не получали исследуемые препараты. | Всего = 20 479  Всего в период наблюдения =  18 160  эноксапарин: 9098  гепарин:  9062 | 58,8 лет  (20-99)  58,9 лет  (20-92) | 7102/  1996  7160/  1902 |

Согласно полученным данным, эноксапарин натрия имеет преимущество перед гепарином в отношении времени до смерти или повторного инфаркта миокарда в течение 12 месяцев (p = 0,0111, лог-ранговый критерий, отношение рисков = 0,92). Благоприятный эффект эноксапарина на комбинированную первичную конечную точку (смерть или повторный инфаркт миокарда), наблюдавшийся в течение первых 30 дней, сохранялся в течение 12-месячного периода наблюдения (см. рис. 4-2). Снижение относительного риска по частоте событий комбинированной конечной точки, включавшей смерть от любой причины или повторный инфаркт миокарда, составляло 17% в первые 30 дней после рандомизации и 8% через 12 месяцев.

**Таблица 4-29.** Результаты анализа регрессии Кокса и Каплана-Мейера в течение 12 месяцев – популяция ITT [4].

| **Показатель** | **Эноксапарин натрия,**  **N=10256**  **n** | **Гепарин,**  **N=10233**  **n** | **Отношение рисков** | **95% ДИ для отношения рисковa** | **p-значениеb** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ПКТ (Смерть или ПИМ)** | 1614 | 1732 | 0,92 | 0,86-0,98 | 0,0111 |
| Смерть, ПИМ или ИИ | 1638 | 1765 | 0,91 | 0,85-0,98 | 0,0069 |
| Смерть | 1075 | 1085 | 0,98 | 0,90 – 1,07 | 0,7145 |
| ПИМ | 666 | 775 | 0,84 | 0,76 - 0,94 | 0,0013 |
| ИИ | 112 | 115 | 0,97 | 0,75 – 1,26 | 0,8121 |
| ПГ | 2873 | 2742 | 1,05 | 0,99 – 1,10 | 0,0849 |
| **Примечание:**  ПКТ – первичная конечная точка; ПИМ – повторный инфаркт миокарда; ИИ – инвалидизирующий инсульт;  ПГ – повторная госпитализация.  a нескорректированная регрессия Кокса  b лог-ранговый тест. | | | | | |

**Рисунок 4-2.** Кривые Каплана-Мейера по исходам, использовавшимся для оценки первичной конечной точки (смертность и повторный инфаркт миокарда), построенные по данным за 30 дней и 1 год, популяция ITT [4].



**4.3.2. Клиническая безопасность**

В 18 исследованиях фазы III эноксапарин натрия получали более 15 000 пациентов. Среди них 1228 пациента получали эноксапарин для профилактики ТГВ после абдоминальной хирургии, 1368 – для профилактики ТГВ после операции по замене тазобедренного или коленного сустава, 1169 – для профилактики ТГВ у пациентов на постельном режиме во время острого заболевания. Доза эноксапарина натрия в клинических исследованиях профилактики ТГВ после абдоминальной хирургии или после операции на тазобедренном или коленном суставе, или у пациентов на постельном режиме варьировала от 40 мг подкожно один раз в день до 30 мг подкожно два раза в день. Также 857 пациентов получали эноксапарин натрия для лечения ТГВ с ТЭЛА или без нее. При лечении ТГВ с ТЭЛА или без нее пациенты получали эноксапарин натрия в дозе 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов, либо 1,5 мг/кг подкожно один раз в день. 1578 пациентов получали эноксапарин для профилактики ишемических осложнений при нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, 10 176 – для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, 857 – для лечения ТГВ с ТЭЛА или без нее. В клинических исследованиях профилактики ишемических осложнений при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без зубца Q доза эноксапарина натрия составляла 1 мг/кг каждые 12 часов, а в клинических исследованиях лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента S – 30 мг внутривенно болюсно с последующим введением 1 мг/кг каждые 12 часов подкожно. Также, эноксапарин натрия применялся у 817 пациентов на гемодиализе для предотвращения образования сгустков в системе экстракорпорального кровообращения. Средняя доза эноксапарина натрия составила 70 МЕ/кг, что соответствует инструкциям производителя 50–100 МЕ/кг.

Наиболее частыми нежелательными реакциями в регистрационных исследованиях были кровотечения (до 13%) и анемия (до 16%). Частота развития больших кровотечений не превышала 4%, но в большинстве исследований составляла не более 1%. Также были отмечены случаи развития тромбоцитопении, однако их частота была невысокой (до 2,8%) и соответствовала частоте развития тромбоцитопении в группе плацебо. Частота серьезных нежелательных явлений при применении эноксапарина натрия в регистрационных исследованиях не превышала 1%. Частота смертельных исходов не превышала 6% в краткосрочной перспективе и не превышала 10% при наблюдении за пациентами в течение до 1 года. Следует отметить, что причиной смерти было прогрессирование основного заболевания, включая сопутствующие онкологические заболевания, тромбоэмболические осложнения, ИМ. Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста, этнической принадлежности и расы. В общем, профиль безопасности эноксапарина натрия в регистрационных исследованиях был хороший, было показано статистически значимое превосходство эноксапарина в плане безопасности по сравнению с НФГ.

При постмаркетинговом наблюдении также сообщалось об таких нежелательных явлениях, как реакции в месте инъекции (например, узелки, воспаление, мокнутие), системные аллергические реакции (например, зуд, крапивница, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок), везикулобуллезная сыпь, случаи гиперчувствительности, кожный васкулит, пурпура, некроз кожи (возникающие в месте инъекции или на расстоянии от него), тромбоцитоз и тромбоцитопения с тромбозом.

#### 

#### 4.3.2.1. Нежелательные явления в регистрационных исследованиях эноксапарина натрия

Как и при любой антитромботической терапии, при применении эноксапарина натрия могут возникать геморрагические проявления. Частота серьезных геморрагических осложнений при лечении эноксапарином натрия была низкой и в целом не отличалась от таковой, наблюдаемой при применении нефракционированного гепарина. Установлено, что пациенты, получающие эноксапарин натрия, подвержены риску серьезных кровотечений, когда уровень анти-Ха активности в плазме крови приближается к значению 2,0 МЕ/мл. Другие факторы риска, связанные с кровотечением при терапии гепаринами, включают серьезные сопутствующие заболевания, хроническое злоупотребление алкоголем, использование препаратов, ингибирующих продукцию тромбоцитов, почечная недостаточность, возраст и, возможно, женский пол. Небольшие синяки могут предшествовать значимому кровотечению. Степень тяжести кровотечения может варьировать от незначительной локальной гематомы до большого кровотечения. Ранние признаки кровотечения могут включать носовое кровотечение, гематурию или мелену. Кровотечение может произойти в любом месте: там, где его трудно обнаружить, например, в случае забрюшинного кровотечения, а может происходить в месте хирургического вмешательства.

Также, при подкожном введении эноксапарина натрия отмечались легкое местное раздражение, боль, гематома, экхимоз и эритема в месте инъекции. В редких случаях в месте инъекции наблюдались плотные воспалительные узелки. Гематомы в месте инъекции являются частым побочным эффектом при применении эноксапарина, возникающим с частотой от 5% или менее при более низких (профилактических) дозах до 10% или более при более высоких (лечебных) дозах.

**Профилактика венозной тромбоэмболии при хирургических вмешательствах у пациентов умеренного и высокого риска**

***Профилактика венозной тромбоэмболии после проведения ортопедических операций***

В целях профилактики ВТЭ после проведения ортопедических операций в рамках исследований CPK 0884 P20, CPK 0387/PK523 и CPK 0688/PK527 эноксапарин натрия применялся в дозе 30 мг каждые 12 часов, подкожно; введение препарата начиналось в период от 12 до 24 после операции и продолжалось до 14-и дней после. Наиболее частым нежелательным явлением применения эноксапарина натрия в целях профилактики ВТЭ при проведении ортопедических операций были большие кровотечения. Кровотечение считалось большим, если оно приводило к значимому клиническому событию или если оно сопровождалось снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл или требовало переливания 2 и более единиц крови. Ретроперитонеальное и внутричерепное кровоизлияния расценивались как большие кровотечения в любом случае. В исследованиях по замене коленного сустава наблюдались внутриглазные кровоизлияния, которые также расценивались как большие кровотечения. Частота возникновения больших кровотечений в ходе исследований эффективности и безопасности эноксапарина натрия в целях профилактики ВТЭ при проведении ортопедических операций на коленном и тазобедренном суставах в сравнении с гепарином представлена в таблице ниже.

**Таблица 4-30.** Частота больших кровотечений после операции на коленном или тазобедренном суставе [4].

| **Показание** | **Режим дозирования** | |
| --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия, 30 мг каждые 12 ч, подкожно** | **Гепарин,**  **7 500 МЕ каждые 12 ч, подкожно** |
| **Операция на тазобедренном суставе** | n=786 | n =541 |
| 31 (4%) | 32 (6%) |
| **Операция на коленном суставе** | n=294 | n=225 |
| 3 (1%) | 3 (1%) |

***Продленная профилактика ТГВ после проведения ортопедических операций***

В открытой фазе многоцентрового исследования (иссл. 307) у пациентов, перенесших плановое первичное эндопротезирование тазобедренного сустава, эноксапарин натрия вводили в дозе 30 мг подкожно два раза в день в течение 7-10 дней; начало введения происходило в период от 12 до 24 часов после проведения оперативного вмешательства. Во время двойной слепой фазы исследования 435 пациентов с односторонним первичным эндопротезированием тазобедренного сустава, ревизией или ранее произведенной процедурой по замене сустава были рандомизированы в группу продленного приема эноксапарина натрия после выписки (n=224) в дозе 40 мг 4 раза в день подкожно или группу плацебо (n=211) в течение 28 дней (средняя продолжительность продленной профилактики составила 19 дней).

В двойном слепом исследовании продленной профилактики с участием 179 пациентов, которым было проведено эндопротезирование тазобедренного сустава, эноксапарин натрия вводился подкожно в дозе 4000 МЕ (40 мг) 1 раз в день, начиная за 12 часов до операции.

В еще одном двойном слепом исследовании 262 пациента без ВТЭ и перенесшие операцию по замене тазобедренного сустава, первоначально получавшие во время госпитализации эноксапарин натрия 4000 МЕ (40 мг) подкожно, были рандомизированы для получения после выписки либо эноксапарина натрия 4000 МЕ (40 мг) (n=131) один раз в день подкожно или плацебо (n=131) в течение 3 недель.

Наиболее частым нежелательным явлением применения эноксапарина натрия в целях продленной профилактики ВТЭ при проведении ортопедических операций были большие кровотечения. Кровотечение считалось большим, если оно приводило к значимому клиническому событию или если оно сопровождалось снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл или требовало переливания 2 и более единиц крови. Ретроперитонеальное и внутричерепное кровоизлияния расценивались как большие кровотечения в любом случае.

Сводные данные по частоте возникновения больших кровотечений при продленной профилактике ВТЭ в вышеперечисленных исследованиях представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-31.** Частота больших кровотечений после операции на коленном или тазобедренном суставе при применении эноксапарина натрия в целях начальной и продленной профилактики ВТЭ [4].

| **Показание** | **Режим дозирования** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Начальная профилактика** | | **Продленная профилактика** | |
| **Эноксапарин натрия,**  **30 мг каждые 12 ч, подкожно** | **Эноксапарин натрия,**  **40 мг 1 р/д, подкожно** | **Эноксапарин натрия,**  **40 мг 1 р/д, подкожно** | **Плацебо,**  **1 р/д,**  **подкожно** |
| **Операция на тазобедренном суставе** | n = 475 | N=288 | n =445 | N=431 |
| 8 (1,7%) | 3 (1,0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| **Операция на коленном суставе** | n=493 | - | n=221 | N=221 |
| 8 (1,6%) | 0 (0%) | 1 (0%) |

Другие нежелательные явления, связь которых с применением эноксапарина натрия расценивалась как «возможная» или «вероятная» в клинических исследованиях у пациентов, перенесших операцию на тазобедренном или коленном суставе, представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-32.** Частота нежелательных реакций, частота которых превышала 2%, при применении эноксапарина натрия при операции на коленном или тазобедренном суставе в целях начальной и продленной профилактики ВТЭ [7].

| **Нежелательное явление** | **Режим дозирования** | | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия,**  **40 мг, 1 р/д, п/к** | | | | **Эноксапарин натрия,**  **30 мг, 2 р/д, п/к** | | **Гепарин, 15 000 МЕ, 1 р/д, п/к** | | **Плацебо,**  **2 р/д, п/к** | |
| **Периоперационный период**  **n=288, %** | | **Продленная профилактика**  **n=131, %** | | **n=1080, %** | | **n=766, %** | | **n=115, %** | |
| **C** | **О** | **C** | **О** | **C** | **О** | **C** | **О** | **C** | **О** |
| Лихорадка | 0 | 8 | 0 | 0 | <1 | 5 | <1 | 4 | 0 | 3 |
| Кровотечение | <1 | 13 | 0 | 5 | <1 | 4 | 1 | 4 | 0 | 3 |
| Тошнота |  |  |  |  | <1 | 3 | <1 | 2 | 0 | 2 |
| Анемия | 0 | 16 | 0 | <2 | <1 | 2 | 2 | 5 | <1 | 7 |
| Отек |  |  |  |  | <1 | 2 | <1 | 2 | 0 | 2 |
| Периферический отек | 0 | 6 | 0 | 0 | <1 | 3 | <1 | 4 | 0 | 3 |
| Примечание:  С – частота серьезных нежелательных явлений; О – частота всех нежелательных явлений (серьезных и несерьезных). | | | | | | | | | | |

***Профилактика венозной тромбоэмболии после проведения операций на брюшной полости***

Два многоцентровых клинических исследования фазы III (PK567 и PK568) были проведены для оценки эффективности и безопасности эноксапарина натрия при профилактике ТГВ и ТЭЛА у 2462 пациентов при колоректальной хирургии и плановом хирургическом лечении рака. Эноксапарин натрия вводился подкожно в дозе 40 мг 1 р/д; введение начиналось за 2 часа до проведения операции и продолжалось до 12-го дня после нее.

Наиболее частым нежелательным явлением при применении эноксапарина были большие кровотечения. Кровотечение считалось большим, если оно приводило к значимому клиническому событию или если оно сопровождалось снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл или требовало переливания 2 и более единиц крови. Ретроперитонеальное, внутричерепное и внутриглазное кровоизлияния расценивались как большие кровотечения в любом случае. Сводные данные по частоте возникновения больших кровотечений при профилактике ВТЭ в вышеперечисленных исследованиях представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-33.** Частота больших кровотечений после операции на брюшной полости и колоректальной хирургии [4].

| **Показание** | **Режим дозирования** | |
| --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия, 40 мг 1 р/д, п/к** | **Гепарин,**  **5000 МЕ каждые 8 ч, п/к** |
| **Операция на брюшной полости** | n=555 | n=560 |
| 23 (4%) | 16 (3%) |
| **Колоректальная хирургия** | n=673 | n=674 |
| 28 (4%) | 21 (3%) |

Другие нежелательные явления, связь которых с применением эноксапарина натрия расценивалась как «возможная» или «вероятная» в клинических исследованиях у пациентов, перенесших операцию на брюшной полости и после колоректальной хирургии, представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-34.** Частота нежелательных реакций, частота которых превышала 2%, при применении эноксапарина натрия при операции на брюшной полости и колоректальной хирургии [7].

| **Нежелательные явления** | **Режим дозирования** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия,**  **40 мг 1 р/д, п/к**  **n=1228, %** | | **Гепарин,**  **5000 МЕ каждые 8 ч, п/к**  **n=1234, %** | |
| **C** | **О** | **C** | **О** |
| Кровотечение | <1 | 7 | <1 | 6 |
| Анемия | <1 | 3 | <1 | 3 |
| Экхимоз | 0 | 3 | 0 | 3 |
| **Примечание:**  С – частота серьезных нежелательных явлений; О – частота всех нежелательных явлений (серьезных и несерьезных). | | | | |

***Продленная профилактика венозной тромбоэмболии после проведения операции по поводу рака***

В двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивали четырехнедельный и однонедельный режимы профилактики эноксапарином натрия с точки зрения безопасности и эффективности у 332 пациентов, перенесших плановую операцию по поводу рака брюшной полости или таза. Пациенты получали эноксапарин натрия в дозе 4000 МЕ (40 мг) подкожно ежедневно в течение 6–10 дней, а затем были рандомизированы для получения либо эноксапарина натрия, либо плацебо в течение 21 дня. Наиболее частым нежелательным явлением при применении эноксапарина были большие кровотечения. Не было различий в частоте кровотечений или других осложнений во время двойного слепого этапа или последующего наблюдения [1].

**Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний**

В двойном слепом многоцентровом исследовании в параллельных группах эноксапарин натрия вводили подкожно в дозе 20 мг или 40 мг один раз в сутки. Наиболее частым нежелательным явлением при применении эноксапарина были большие кровотечения. Они регистрировались до 24 ч после введения последней дозы препарата. Кровотечение считалось большим, если оно приводило к значимому клиническому событию или если оно сопровождалось снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл или требовало переливания 2 и более единиц крови. Ретроперитонеальное и внутричерепное кровоизлияния расценивались как большие кровотечения в любом случае. Однако, такие кровоизлияния в исследовании не зарегистрированы. Данные по частоте возникновения больших кровотечений при профилактике ВТЭ у пациентов, находящихся на постельном режиме, представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-35.** Частота больших кровотечений при профилактике ВТЭ у пациентов, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний [4].

| **Показание** | **Режим дозирования** | |
| --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия, 40 мг 1 р/д, п/к** | **Плацебо,**  **1 р/д, п/к** |
| **Пациенты на постельном режиме** | n=360 | n=362 |
| 3 (<1%) | 2 (<1%) |

Другие нежелательные явления, связь которых с применением эноксапарина натрия расценивалась как «возможная» или «вероятная» в клинических исследованиях у пациентов, находящихся на постельном режиме, представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-36.** Частота нежелательных реакций, частота которых превышала 2%, при применении эноксапарина натрия у пациентов на постельном режиме [7].

| **Нежелательные явления** | **Режим дозирования** | |
| --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия, 40 мг 1 р/д, п/к**  **n=360, %** | **Плацебо,**  **1 р/д, п/к**  **n=362, %** |
| Одышка | 3,3 | 5,2 |
| Тромбоцитопения | 2,8 | 2,8 |
| Спутанность сознания | 2,2 | 1,1 |
| Диарея | 2,2 | 1,7 |
| Тошнота | 2,5 | 1,7 |

**Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии**

Безопасность и эффективность эноксапарина при лечении ТГВ с ТЭЛА или без оценивали в 2 клинических исследованиях (PK529 и CPK2091) с участием 1401 пациента.

В многоцентровом исследовании в параллельных группах 900 пациентов с острым ТГВ нижних конечностей с или без ТЭЛА были рандомизированы для стационарного лечения либо эноксапарином натрия в дозе 1,5 мг/кг один раз в день подкожно, либо эноксапарином натрия в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов подкожно. В многоцентровом открытом исследовании в параллельных группах у пациентов с острым проксимальным ТГВ пациенты в группе эноксапарина получали его в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов подкожно. В обоих исследованиях в качестве терапии сравнения применяли гепарин в дозе 5000 МЕ внутривенно болюсно с последующей непрерывной инфузией в дозе, скорректированной для достижения целевого АЧТВ. Все пациенты также получали варфарин (доза скорректирована для достижения МНО от 2,0 до 3,0), начиная с 72 часов после применения основной терапии и до 90 дней.

Наиболее частым нежелательным явлением при применении эноксапарина были большие кровотечения. Кровотечение считалось большим, если оно приводило к значимому клиническому событию или если оно сопровождалось снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл или требовало переливания 2 и более единиц крови. Ретроперитонеальное, внутричерепное и внутриглазное кровоизлияния расценивались как большие кровотечения в любом случае. Сводные данные по частоте возникновения больших кровотечений при профилактике ВТЭ в вышеперечисленных исследованиях представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-37.** Частота больших кровотечений при лечении ТГВ с или без ТЭЛА [4].

| **Показание** | **Режим дозирования** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия,**  **1,5 мг/кг 1 р/д, подкожно** | **Эноксапарин натрия,**  **1,0 мг/кг 2 р/д, подкожно** | **Гепарин, внутривенно, в дозе для достижения целевого АЧТВ** |
| **Лечение ТГВ с или без ТЭЛА** | n=298 | n=559 | n=554 |
| 5 (2%) | 9 (2%) | 9 (2%) |

Другие нежелательные явления, связь которых с применением эноксапарина натрия расценивалась как «возможная» или «вероятная» в клинических исследованиях у пациентов при лечении ТГВ с или без ТЭЛА, представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-38.** Частота нежелательных реакций, частота которых превышала 2%, при лечении ТГВ с или без ТЭЛА [7].

| **Нежелательные явления** | **Режим дозирования** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия,**  **1,5 мг/кг 1 р/д, п/к**  **n=298, %** | | **Эноксапарин натрия,**  **1,0 мг/кг 2 р/д, п/к**  **n=559, %** | | **Гепарин, в/в, в дозе для достижения целевого АЧТВ**  **n=544, %** | |
| **C** | **О** | **C** | **О** | **C** | **О** |
| Кровотечение в месте введения | 0 | 5 | 0 | 3 | <1 | <1 |
| Боль в месте введения | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Гематурия | 0 | 2 | 0 | <1 | <1 | 2 |
| **Примечание:**  С – частота серьезных нежелательных явлений; О – частота всех нежелательных явлений (серьезных и несерьезных). | | | | | | |

***Продленное лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика их рецидивов у пациентов с активным раком***

Эффективность и безопасность в реальных условиях оценивалась в когорте из 4451 пациента с симптоматической ВТЭ и активным раком из многонационального регистра RIETE пациентов с ВТЭ и другими тромботическими состояниями. 3526 пациентов получали эноксапарин подкожно в течение до 6 месяцев; 925 пациентов получали тинзапарин или далтепарин подкожно. Среди 3526 пациентов, получавших эноксапарин, 891 пациент получал дозу 1,5 мг/кг один раз в день в качестве начальной терапии и продленное лечение до 6 месяцев (один раз в день), 1854 пациента получали начальную дозу 1,0 мг/кг два раза в день и продленное лечение до 6 месяцев (два раза в день), а 687 пациентов получали дозу 1,0 мг/кг два раза в день в качестве начального лечения, а затем продленное лечение в дозе 1,5 мг/кг один раз в день (два-один раз в день) в течение 6 месяцев. Обзор результатов по безопасности эноксапарина натрия, в том числе по схемам лечения, представлен в таблицах 4-17 и 4-18. Значимых различий по показателям безопасности, таким как возникновение большого кровотечения, малого кровотечения, общее число смертей, между эноксапарином натрия и другими НМГ не выявлено.

**Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа**

В проспективном рандомизированном перекрестном исследовании сравнили безопасность, клиническую эффективность и экономическую эффективность эноксапарина натрия с нефракционированным гепарином у 36 пациентов на гемодиализе. Пациенты были случайным образом распределены в группу эноксапарина натрия (1 мг/кг массы тела, что эквивалентно 100 МЕ), либо стандартного гепарина. Частота развития нежелательных явлений во время проведения гемодиализа и между сеансами гемодиализа при применении эноксапарина натрия и гепарина представлена в таблице ниже.

**Таблица 4-39.** Частота нежелательных явлений во время проведения гемодиализа и между сеансами гемодиализа [5].

| **Нежелательное явление** | **Эноксапарин натрия, %** | **Эноксапарин натрия после титрования дозы, %** | **Гепарин,%** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Кровоизлияние во время проведения гемодиализа** | | | |
| легкое | 3,5 | 3,5 | 2,2 |
| умеренное | 1,5 | 0,9 | 1,2 |
| тяжелое | 0,1 | 0,1 | 0 |
| **Кровоизлияние между сеансами гемодиализа** | | | |
| легкое | 7,7\* | 4,3 | 2,8 |
| умеренное | 1,8 | 0,9 | 1,1 |
| тяжелое | 0,1 | 0 | 0,1 |
| **Сгустки в диализаторе** | 0 | 0,1 | 0,5 |
| **Повторная катетеризация** | 0,4 | 0,5 | 0,4 |
| **Примечание:**  \* p<0,001 для сравнения эноксапарина натрия с гепарином. | | | |

Безопасность и эффективность однократного болюсного введения эноксапарина при проведении гемодиализа были оценены в открытом пострегистрационном исследовании с участием 781 стабильного пациента, нуждающегося в гемодиализе, в 79 диализных центрах Германии. За период исследования было проведено 24117 процедур гемодиализа с применением эноксапарина натрия в средней дозе 70,1 МЕ/кг (медианная общая доза составила 5000 МЕ) в качестве антикоагулянтной терапии (однократной болюсной или непрерывной). В 83,0% случаев эноксапарин вводили однократно болюсно. Профиль безопасности эноксапарина натрия был удовлетворительным [6].

**Профилактика ишемических осложнений при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъема сегмента ST**

В многоцентровом двойном слепом исследовании в параллельных группах пациенты, недавно перенесшие нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда без зубца Q были рандомизированы для получения инъекции эноксапарина натрия в дозе 1 мг/кг каждые 12 ч подкожно или гепарина внутривенно болюсно (5000 ЕД) с последующей непрерывной инфузией (с корректировкой для достижения АЧТВ от 55 до 85 секунд). Все пациенты также получали аспирин (от 100 до 325 мг).

Наиболее частым нежелательным явлением при применении эноксапарина были большие кровотечения. Они регистрировались до 12 ч после введения последней дозы препарата. Кровотечение считалось большим, если оно приводило к значимому клиническому событию или если оно сопровождалось снижением гемоглобина на ≥ 3 г/дл или требовало переливания 2 и более единиц крови. Ретроперитонеальное, внутричерепное и внутриглазное кровоизлияния расценивались как большие кровотечения в любом случае. Сводные данные по частоте возникновения больших кровотечений при лечении НС и ИМ без подъема сегмента ST представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-40.** Частота больших кровотечений при применении эноксапарина натрия для профилактики ишемических осложнений при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъема сегмента ST [4].

| **Показание** | **Режим дозирования** | |
| --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия,**  **1 мг/кг 2 р/д, п/к** | **Гепарин,**  **в/в, в дозе для достижения целевого АЧТВ** |
| **НС с ИМ без подъема сегмента ST** | n=1578 | n=1529 |
| 17 (1%) | 18 (1%) |

Частота негеморрагических нежелательных явлений, связанные с введением эноксапарина натрия составляла ≤1%. Небольшие геморрагические явления, в первую очередь экхимозы и гематомы в месте инъекции, чаще встречались у пациентов, получавших эноксапарин подкожно, чем у пациентов, получавших гепарин внутривенно [7].

В таблице ниже представлены серьезные нежелательные явления, частота которых у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q при применении эноксапарина или гепарина в клинических испытаниях составляла не менее 0,5%.

**Таблица 4-41.** Серьезные нежелательные явления, частота которых составляла не менее 0,5%, после введения эноксапарина и гепарина [7].

| **Серьезные нежелательные явления** | **Режим дозирования** | |
| --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия,**  **1 мг/кг 2 р/д, п/к**  **n=1578, n (%)** | **Гепарин,**  **в/в, в дозе для достижения целевого АЧТВ**  **n=1529, n (%)** |
| Фибрилляция предсердий | 11 (0,70) | 3 (0,20) |
| Сердечная недостаточность | 15 (0,95) | 11 (0,72) |
| Отек легких | 11 (0,70) | 11 (0,72) |
| Пневмония | 13 (0,82) | 9 (0,59) |

**Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI)**

В многоцентровом двойном слепом исследовании в параллельных группах (XRP4563B/3001 ExTRACT-TIMI 25), пациенты с острым инфарктом миокарда, которым была назначена фибринолитическая терапия, были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо эноксапарина натрия, либо нефракционированного гепарина. Все пациенты также получали аспирин в течение как минимум 30 дней. Эноксапарин натрия/гепарин вводили за 15 минут до и через 30 минут после начала фибринолитической терапии. Нефракционированный гепарин вводили, начиная с внутривенного болюса 60 МЕ/кг (максимум 4000 ЕД) с последующей инфузией 12 МЕ/кг в час (начальная максимальная доза 1000 ЕД в час) и корректировкой дозы для поддержания АЧТВ в 1,5–2,0 раза выше контрольного значения.

Наиболее частым нежелательным явлением при применении эноксапарина были большие кровотечения. Они регистрировались до 30 дня исследования. Кровотечение считалось большим, если оно приводило к значимому клиническому событию, сопровождавшемуся снижением гемоглобина на ≥ 5 г/дл. Внутричерепное кровоизлияние расценивалось как большое кровотечение в любом случае. Сводные данные по частоте возникновения больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний при лечении острого ИМ с подъемом сегмента ST представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-42.** Частота больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний при применении эноксапарина натрия для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [4].

| **Показание** | **Режим дозирования** | |
| --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия,**  **30 мг в/в болюсно с последующим п/к введением 2 р/д** | **Гепарин,**  **в/в, в дозе для достижения целевого АЧТВ** |
| **Острый ИМ с подъемом сегмента ST** | n=10176 | n=10151 |
| Большие кровотечения (включая внутричерепные кровотечения) | 211 (2,1%) | 138 (1,4%) |
| Внутричерепные кровотечения | 84 (0,8%) | 66 (0,7%) |

В клиническом исследовании у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST единственная побочная реакция, которая возникала с частотой не менее 0,5% в группе эноксапарина, была тромбоцитопения (1,5%).

#### 4.3.3.2. Степень воздействия на пациентов

Всего безопасность эноксапарина натрия изучалась в рамках 16-и клинических исследований, в ходе которых эноксапарин натрия получали более 15 000 пациентов. Среди них 1228 пациента получали эноксапарин для профилактики ТГВ после абдоминальной хирургии, 1368 – для профилактики ТГВ после операции по замене тазобедренного или коленного сустава, 1169 – для профилактики ТГВ у пациентов на постельном режиме во время острого заболевания, 1578 – для профилактики ишемических осложнений при нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, 10 176 – для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, 857 – для лечения ТГВ с ТЭЛА или без нее. Также, эноксапарин натрия применялся у 817 пациентов на гемодиализе для предотвращения образования сгустков в системе экстракорпорального кровообращения. Доза эноксапарина натрия в клинических исследованиях профилактики ТГВ после абдоминальной хирургии или после операции на тазобедренном или коленном суставе, или у пациентов на постельном режиме варьировала от 40 мг подкожно один раз в день до 30 мг подкожно два раза в день. При лечении ТГВ с ТЭЛА или без нее пациенты получали эноксапарин натрия в дозе 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов, либо 1,5 мг/кг подкожно один раз в день. В клинических исследованиях профилактики ишемических осложнений при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без зубца Q доза эноксапарина натрия составляла 1 мг/кг каждые 12 часов, а в клинических исследованиях лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента S – 30 мг внутривенно болюсно с последующим введением 1 мг/кг каждые 12 часов подкожно. В исследовании применения эноксапарина натрия при проведении гемодиализа средняя доза эноксапарина натрия составила 70 МЕ/кг, что соответствует инструкциям производителя 50–100 МЕ/кг.

#### 4.3.3.3. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес

Частота серьезных нежелательных явлений при применении эноксапарина натрия в регистрационных исследованиях не превышала 1%, частота смертельных исходов не превышала 6% в краткосрочной перспективе и не превышала 10% при наблюдении за пациентами в течение до 1 года.

#### 4.3.3.4. Лабораторные отклонения

Бессимптомное повышение уровня АСТ и АЛТ, более чем в 3 раза превышавшие верхний предел нормы лаборатории, был зарегистрирован у 6,1% и 5,9% пациентов, соответственно, во время лечения эноксапарином натрия. Аналогичное значительное повышение уровня аминотрансфераз также наблюдалось у пациентов и здоровых добровольцев, получавших гепарин и другие низкомолекулярные гепарины. Эти отклонения были полностью обратимы и редко связаны с повышением уровня билирубин.

Поскольку определение уровня аминотрансфераз имеет важное значение в дифференциальной диагностике ИМ, заболеваний печени и легочной эмболии, результаты лабораторных исследований при применении эноксапарина натрия следует интерпретировать с осторожностью.

#### 4.3.3.5. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями

Исследований фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий эноксапарина натрия не проводилось.

Эноксапарин натрия нельзя смешивать с другими препаратами.

*Не рекомендуемые комбинации*

Препараты, влияющие на гемостаз (салицилаты системного действия, ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая кеторолак, другие тромболитики (алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа)), рекомендуется отменить до начала терапии эноксапарином натрия. При необходимости одновременного применения с эноксапарином натрия следует соблюдать осторожность и проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

*Комбинации, требующие соблюдения осторожности*

* Прочие лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как:
* ингибиторы агрегации тромбоцитов, включая ацетилсалициловую кислоту в дозах, оказывающих антиагрегантное действие (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, показанные при остром коронарном синдроме, вследствие повышенного риска кровотечения;
* декстран с молекулярной массой 40 кДа;
* системные глюкокортикостероиды.
* Лекарственные препараты, повышающие содержание калия

При одновременном применении с лекарственными препаратами, повышающими содержание калия в сыворотке крови, следует проводить клинический и лабораторный контроль.

**4.3.3.6. Пострегистрационный опыт применения**

Во время пострегистрационного применения эноксапарина натрия были выявлены следующие побочные реакции. Поскольку об этих реакциях сообщается в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, не всегда возможно надежно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с действием препарата.

Имелись сообщения об образовании эпидуральной или спинальной гематомы при одновременном применении эноксапарина натрия и спинальной/эпидуральной анестезии или выполнении спинальной пункции. Большинству пациентов был установлен постоянный эпидуральный катетер в послеоперационном периоде для обезболивания, или они получали дополнительные лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как НПВП. Многие эпидуральные или спинномозговые гематомы вызвали неврологические повреждения, включая долгосрочный или постоянный паралич.

Имеются сообщения о таких побочных реакциях, как местные реакции в месте инъекции (например, узелки, воспаление, мокнутие), системные аллергические реакции (например, зуд, крапивница, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок), везикулобуллезная сыпь, случаи гиперчувствительности, кожный васкулит, пурпура, некроз кожи (возникающие в месте инъекции или на расстоянии от него), тромбоцитоз и тромбоцитопения с тромбозом.

Сообщалось о случаях развития гиперкалиемии. Большинство этих случаев наблюдалось у пациентов, имевших также состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии (например, почечная дисфункция, применение сопутствующих калийсберегающих лекарственных препаратов, дополнительное введение калия, гематома в тканях тела).

Сообщалось также об очень редких случаях развития гиперлипидемии; один случай гиперлипидемии с выраженной гипертриглицеридемией у беременной женщины с диабетом, причинно-следственная связь не установлена.

Сообщалось о случаях головной боли, геморрагической анемии, эозинофилии, алопеции, гепатоцеллюлярного и холестатического поражения печени.

Сообщалось также о развитии остеопороза после длительного лечения.

## Список литературы

1. EMC. Clexant Forte Syringes. Summary of product characteristics. https://www.medicines.org.uk/emc/product/1695/smpc#PHARMACOKINETIC\_PROPS
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=2c4c8cf1-d30d-4d34-8fce-2a2b315e5b76&t=
3. EMA. Inhixa. Assessment report. 21 July 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inhixa-epar-public-assessment-report\_en.pdf
4. Sanofi-aventis Canada Inc. LOVENOX® (Enoxaparin sodium solution for injection, manufacturer’s standard). Product Monograph. Sep 11, 2018. <https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00047708.PDF>
5. Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Healy H. Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999;14(11):2698-2703. doi:10.1093/ndt/14.11.2698
6. Klingel R, Schwarting A, Lotz J, Eckert M, Hohmann V, Hafner G. Safety and Efficacy of Single Bolus Anticoagulation with Enoxaparin for Chronic Hemodialysis. Results of an Open-Label Post-Certification Study. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2004;27(4):211-217. doi:10.1159/000079866
7. FDA. Lovenox (Enoxaparin sodium injection) for subcutaneous and intravenous use. Highlights of prescribing information. Revised Dec 2009. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2009/020164s085lbl.pdf

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Лекарственный препарат Р-ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ (RB-004) (АО «Р-Фарм», Россия), раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл, представляет собой биоаналог эноксапарина натрия, который по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировкам полностью соответствует оригинальному препарату эноксапарина – Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция).

Для прогнозирования токсического действия препарата RB-004, проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологических свойств оригинального препарата эноксапарина натрия (Клексан®/Lovenox®), проведенные при разработке его разработке, а также были проведены собственные сравнительные доклинические исследования RB-004 и Клексан®.

На основании проведенных исследований сопоставимости препаратов RB-004 и Клексан®, не выявлено различий в биологических свойствах, также как не было выявлено различий в ингибирующей активности свертывания крови методами АЧТВ и ГепТест. Связывание RB-004 с фактором 4 тромбоцитов (PF4) не превышает такового у препарата Клексан® и значительно меньше, чем у НФГ. Ни исследуемый препарат RB-004, ни препарат сравнения Клексан® не содержит эндогенного количества гистамина. Таким образом, препарат RB-004 не отличается от препарата сравнения Клексан® по показателю содержания гистамина.

В проведённых сравнительных доклинических исследованиях была подтверждена эквивалентность фармакокинетических, фармакодинамических и токсикологических свойств исследуемого препарата RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция).

В исследовании фармакологической активности препаратов RB-004 (активная фармацевтическая субстанция 1- АФС1 и АФС2) и Клексан ® на модели артериального и венозного тромбоза у крыс было показано, что исследуемый препарат RB-004 (АФС1 и АФС2) и препарат сравнения Клексан ® обладают аналогичной антитромботической активностью и эффективно препятствуют тромбообразованию.

Исследование параметров фармакодинамики/фармакокинетики после однократного подкожного введения препаратов RB-004 (АФС1 и АФС2) и Клексан ® крысам продемонстрировало отсутствие статистически значимых отличий по следующим параметрам активности препаратов: анти-Ха- и анти-IIa-активности, активации ингибитора превращения тканевого фактора (TFPI) и динамике АЧТВ.

Исследование хронической токсичности препаратов RB-004 (АФС1 и АФС2) и Клексан ®, в рамках которого препарат вводили крысам подкожно в течение 14 дней с периодом последующего восстановления 14 дней, не выявило признаков хронической токсичности исследуемых препаратов, а также наличия у них местно-раздражающего действия. Согласно полученным результатам, при подкожном введении препаратов, гематологические показатели, биохимия, миелограмма, показатели мочи, ЭКГ, поведенческие реакции опытных групп не отличались от контрольных. Отклонений в структуре внутренних органов крыс при некропсии не выявлено.

Учитывая показанную эквивалентность свойств согласно сравнительным аналитическим и доклиническим исследованиям биоаналога RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция), ожидается, что их доклинические свойства также будут эквивалентны. В связи с этим, для прогнозирования токсического действия RB-004, представляется возможной экстраполяция доклинических данных, полученных для оригинального препарата Клексан®.

По результатам анализа опубликованных литературных источников было показано, что основной молекулярной мишенью эноксапарина натрия является белок плазмы крови антитромбин III (АТ III). Это связывание приводит к ускоренному ингибированию фактора Ха, чем и обусловлен высокий антитромботический потенциал эноксапарина.

Данные по токсичности эноксапарина натрия из открытых литературных источников показали: значение LD50 для эноксапарина после подкожного введения мышам составило 6700 мг/кг у самцов и 8100 мг/кг у самок, а после внутривенного введения - 2340 мг/кг как у самцов, так и у самок, LD50 у крыс составило >46,4 мг/кг у самцов и самок после подкожного введения, а после внутривенного - 1660 и 1810 мг/кг у самцов и самок, соответственно. Значение LD50 после внутривенного введения собакам составило >2150 мг/кг. При этом, клинические дозировки составляют до 2 мг/кг/день.

В исследованиях хронической токсичности, были установлены вероятные мишени токсического действия – кровь и лимфатическая система (вследствие действия эноксапарина натрия на систему свертывания крови), гепатобилиарная система (повышение уровня печеночных ферментов) и локальные места инъекции препарата.

Генотоксичность у эноксапарина натрия не выявлена, длительные исследования канцерогенности препарата не проводились. Также, эноксапарин натрия не обладает репродуктивной и онтогенетической токсичностью. В исследовании на крысах никакого влияния на фертильность или способность к спариванию не наблюдалось, в том числе для поколения F1. При уровнях доз эноксапарина натрия, вызывающих признаки материнской токсичности у крыс и кроликов (30 мг/кг/день), не выявлено тератогенных эффектов.

В проведенных доклинических исследованиях с длительным введением препарата были выявлены нежелательные явления в месте инъекции у собак, в частности местное кровоизлияние, у крыс, а именно воспаление, кровоизлияния и некроз в месте инъекции, а у обезьян – воспаление и кровоизлияния. Сходные реакции довольно часто отмечаются при применении эноксапарина натрия в клинических условиях.

Эффекты, наблюдаемые в доклинических исследованиях при дозах препарата, значительно превышающих клинические, указывают на отсутствие особой опасности, связанной с введением эноксапарина натрия, для человека.

Имеющаяся информация свидетельствует о том, что эноксапарин натрия (раствор для инъекций – препарат Клексан®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Разработанный АО «Р-Фарм» лекарственный препарат Р-ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ (RB-004), раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл, является биоаналогом препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция), подтвердившим свою сопоставимость и биоаналогичность в рамках аналитических (физико-химических и биологических) и сравнительных доклинических исследований, может быть рекомендован для проведения клинических исследований.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Эноксапарин натрия является одним из представителей класса НМГ и обладает прямым антикоагуляционным действием, анти-Ха и анти-IIa активностью, непосредственно влияет на находящиеся в крови факторы свертывания. Он состоит из сложного набора олигосахаридов, которые еще полностью не охарактеризованы. Большинство компонентов имеют структуру 4-энопиранозоуроната на невосстанавливающем конце цепи, около 20% (диапазон от 15% до 25%) содержат 1,6-ангидропроизводное на восстанавливающем конце цепи. Средняя молекулярная масса составляет около 4500 Да.

Эноксапарин натрия оказывает антитромботическое действие. Он проявляет высокую способность к связыванию с белком плазмы крови антитромбином III (АТ III). Это связывание приводит к ускоренному ингибированию фактора Ха, чем и обусловлен высокий антитромботический потенциал эноксапарина натрия. В меньшей степени, это связывание вызывает ингибирование фактора IIa, что приводит к высокому соотношению активности анти-Ха к активности анти-IIa (примерно 4,0 в исследованиях *in vitro*) по сравнению с нефракционированным гепарином, для которого это соотношение равно единице. В настоящее время эноксапарин натрия является золотым стандартом НМГ и входит в перечень основных рекомендуемых препаратов в соответствии с европейскими и американскими протоколами профилактики тромбоэмболических осложнений при хирургических вмешательствах и нахождении пациента на постельном режиме, лечении тромбоэмболических заболеваний, НС и ИМ без подъема сегмента ST, острого ИМ с подъемом сегмента ST и предотвращения свертывания крови при гемодиализе, а также согласно протоколам ВОЗ.

Рекомендуемая доза эноксапарина натрия при профилактике ТГВ после хирургических вмешательств составляет 20 или 40 мг подкожно один раз в день. При профилактике ТГВ у пациентов на постельном режиме доза составляет 40 мг один раз в день подкожно. При лечении ТГВ с ТЭЛА или без нее эноксапарин натрия назначают в дозе 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов, либо 1,5 мг/кг подкожно один раз в день. При лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST доза эноксапарина натрия должна составлять 1 мг/кг каждые 12 часов, а при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента S – 30 мг внутривенно болюсно с последующим введением 1 мг/кг каждые 12 часов подкожно. При применении эноксапарина натрия при проведении гемодиализа доза эноксапарина составляет от 0,5 мг/кг до 1 мг/кг.

Эффективность эноксапарина натрия была оценена в сравнении как с плацебо, так и с НФГ в 18 исследованиях фазы III в общей сложности у 38 544 взрослых пациентов с различными нозологиями, требующими применения антикоагулянтов. Из них эноксапарин натрия получали более 15 000 пациентов. Среди них 1228 пациента получали эноксапарин для профилактики ТГВ после абдоминальной хирургии, 1368 – для профилактики ТГВ после операции по замене тазобедренного или коленного сустава, 1169 – для профилактики ТГВ у пациентов на постельном режиме во время острого заболевания, 1578 – для профилактики ишемических осложнений при нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, 10 176 – для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, 857 – для лечения ТГВ с ТЭЛА или без нее. Также, эноксапарин натрия применялся у 817 пациентов на гемодиализе для предотвращения образования сгустков в системе экстракорпорального кровообращения. Доза эноксапарина натрия в клинических исследованиях профилактики ТГВ после абдоминальной хирургии или после операции на тазобедренном или коленном суставе, или у пациентов на постельном режиме варьировала от 40 мг подкожно один раз в день до 30 мг подкожно два раза в день. При лечении ТГВ с ТЭЛА или без нее пациенты получали эноксапарин натрия в дозе 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов, либо 1,5 мг/кг подкожно один раз в день. В клинических исследованиях профилактики ишемических осложнений при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без зубца Q доза эноксапарина натрия составляла 1 мг/кг каждые 12 часов, а в клинических исследованиях лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента S – 30 мг внутривенно болюсно с последующим введением 1 мг/кг каждые 12 часов подкожно. В исследовании применения эноксапарина натрия при проведении гемодиализа средняя доза эноксапарина натрия составила 70 МЕ/кг, что соответствует инструкциям производителя 50–100 МЕ/кг.

Критерии оценки эффективности зависели от показания и были направлены на оценку частоты развития тромбоэмболических нарушений (ВТЭ и/или ТГВ и/или ТЭЛА) при профилатическом применении эноксапарина натрия у пациентов из абдоминальной и ортопедической хирургии, и у пациентов на постельном режиме, а также при лечении пациентов с ТГВ с или без ТЭЛА; оценку частоты таких исходов, как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), рецидива стенокардии у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST; оценку частоты смертельного исхода и повторного ИМ при лечении пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST; отсутствие тромбов в экстракорпоральном кровообращении при применении эноксапарина для предотвращения свертывания крови у пациентов, нуждающихся в гемодиализе.

Эффективность предложенных схем в зависимости от целей терапевтического использования и нозологии колеблется от 68% (процент пациентов с НС или NSTEMI, у которых удалось предотвратить смерть, повторный эпизод ИМ и рецидив стенокардии в течение 1 года) до 93,4% (процент пациентов, у которых удалось предотвратить развитие тромбоэмболических осложнений после оперативного вмешательства, общая хирургия).

Наиболее частыми нежелательными реакциями в регистрационных исследованиях были кровотечения (до 13%) и анемия (до 16%). Частота развития больших кровотечений не превышала 4%, но в большинстве исследований составляла не более 1%. Также были отмечены случаи развития тромбоцитопении, однако их частота была невысокой (до 2,8%) и соответствовала частоте развития тромбоцитопении в группе плацебо. Частота серьезных нежелательных явлений при применении эноксапарина натрия в регистрационных исследованиях не превышала 1%. Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста, этнической принадлежности и расы. В общем, профиль безопасности эноксапарина натрия в регистрационных исследованиях был хороший, было показано статистически значимое превосходство эноксапарина в плане безопасности по сравнению с НФГ. При постмаркетинговом наблюдении также сообщалось об таких нежелательных явлениях, как реакции в месте инъекции (например, узелки, воспаление, мокнутие), системные аллергические реакции (например, зуд, крапивница, анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок), везикулобуллезная сыпь, случаи гиперчувствительности, кожный васкулит, пурпура, некроз кожи (возникающие в месте инъекции или на расстоянии от него), тромбоцитоз и тромбоцитопения с тромбозом.

Частота смертельных исходов не превышала 6% в краткосрочной перспективе и не превышала 10% при наблюдении за пациентами в течение до 1 года. Следует отметить, что причиной смерти было прогрессирование основного заболевания, включая сопутствующие онкологические заболевания, тромбоэмболические осложнения, ИМ. В исследованиях у здоровых добровольцев смертельных случаев после введения эноксапарина натрия не зарегистрировано.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата RB-004, как и оригинального препарата Клексан®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов эноксапарина натрия у пациентов в монотреапии и при пострегистрационном наблюдении).

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 и <1/10); нечасто (≥1/1000 и <l/100); редко (≥1/10000 и <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

**Таблица 5-1.** Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях эноксапарина натрия и при пострегистрационном наблюдении.

| **Нежелательное явление** | **Частота нежелательного явления** |
| --- | --- |
| *Нарушения со стороны сосудов* | |
| Кровотечения | Очень часто\* - при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении ТГВ с ТЭЛА или без нее |
| Часто\* - при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении НС, NSTEMI и STEMI. |
| Нечасто - забрюшинные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния у пациентов при лечении ТГВ с ТЭЛА или без нее, а также при лечении STEMI. |
| Редко - забрюшинные кровотечения при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и при лечении НС и NSTEMI |
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | |
| Тромбоцитоз | Очень часто - при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении ТГВ с ТЭЛА или без нее |
| Часто – при лечении STEMI |
| Тромбоцитопения | Часто - при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении ТГВ с ТЭЛА или без нее, а также при STEMI. |
| Нечасто - при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении НС и NSTEMI |
| Очень редко - при лечении STEMI (аутоиммунная тромбоцитопения) |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | |
| Аллергические реакции | Часто |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | |
| Повышение активности «печеночных» ферментов | Очень часто |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | |
| Крапивница | Часто |
| Кожный зуд | Часто |
| Эритема | Часто |
| Буллезный дерматит | Нечасто |
| *Общие расстройства и нарушения в месте введения* | |
| Гематома в месте инъекции | Часто |
| Боль в месте инъекции | Часто |
| Отек в месте инъекции | Часто |
| Кровотечение | Часто |
| Реакции повышенной чувствительности | Часто |
| Воспаление | Часто |
| Образование уплотнений в месте инъекции | Часто |
| Раздражение в месте инъекции | Нечасто |
| Некроз кожи в месте инъекции | Нечасто |
| ***Данные, полученные после выхода препарата на рынок*** | |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | |
| Анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок | Редко |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | |
| Головная боль | Часто |
| *Нарушения со стороны сосудов* | |
| Спинальная гематома\*\* | Редко |
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | |
| Геморрагическая анемия | Часто |
| Эозинофилия | Редко |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | |
| Алопеция | Редко |
| Кожный васкулит, некроз кожи в месте инъекции\*\*\* | Редко |
| Твердые воспалительные узелки-инфильтраты в месте инъекций | Редко |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | |
| Гепатоцеллюлярное поражение печени | Нечасто |
| Холестатическое поражение печени | Редко |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* | |
| Остеопороз (при терапии более 3 месяцев) | Редко |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | |
| Гиперкалиемия | Редко |
| Примечание:  \* указание на следующие виды кровотечений: гематома, экхимозы (кроме развившихся в месте инъекции), раневые гематомы, гематурия, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения.  \*\* Спинальные гематомы развивались при применении эноксапарина натрия на фоне спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной пункции. Эти реакции приводили к развитию неврологических нарушений различной степени тяжести, включая стойкий или необратимый паралич.  \*\*\* Возникновению кожного васкулита и некроза кожи в месте инъекции обычно предшествует появление пурпуры или эритематозных папул (инфильтрированных и болезненных). В этих случаях терапию эноксапарином натрия следует прекратить. | |

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме эноксапарина натрия не отмечено. Частота прекращения участия в КИ пациентами по причине развития нежелательных явлений в среднем составляла до 10%.

В планируемом исследовании CB01948124 каждый доброволец получит по 2 подкожных введения эноксапарина натрия в разовой дозе 4000 анти-Ха МЕ (40 мг или 0,4 мл) и по 2 внутривенных введения разовой дозе 3000 анти-Ха МЕ (30 мг или 0,3 мл). Согласно продукт-специфическому руководству FDA по проведению исследований биоэквивалентности эноксапарина натрия (Draft guidance on Enoxaparin Sodium[[1]](#footnote-1)), рекомендуемая доза при подкожном введении составляет 10000 анти-Ха МЕ (100 мг или 1 мл). Однако, применение такой дозы возможно только при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и у пациентов с массой тела 100 кг и более. В настоящем исследовании планируется включение здоровых добровольцев со средней массой тела около 75-80 кг, и введении эноксапарина натрия в дозе 10000 анти-Ха МЕ может представлять опасность для здоровья участников исследования. При подкожном введении эноксапарина натрия по другим показаниям максимальная терапевтическая доза составляет 4000 анти-Ха МЕ, независимо от массы тела пациенты. Кроме того, такая доза применялась в ранее проведенном исследовании биоэквивалентности дженерика Inhixa® и оригинального препарата Клексан® у здоровых добровольцев, по результатам которого препарат Inhixa® был зарегистрирован на территории Европейского Союза[[2]](#footnote-2). Доза 3000 анти-Ха МЕ является максимальной терапевтической дозой при внутривенном введении. Таким образом, указанные дозы соответствует максимальным рекомендуемым терапевтическим дозам для соответствующих путей введения, и такой подход согласуется с рекомендациями следующих руководств: Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016 г.[[3]](#footnote-3); Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, 2016 г (Глава 15.6. Доклинические и клинические исследования биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов на основе гепаринов низкой молекулярной массы)[[4]](#footnote-4), и Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins (Doc. Ref.: EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1).

После каждого подкожного введения отмывочный период составит 14 дней, после внутривенного – 7 дней. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности эноксапарина натрия и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности. В частности, ожидается появление реакций в месте введения и повышение активности «печеночных» ферментов.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с энокспарином, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами, риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

Показания к применению эноксапарина натрия включают:

* Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах у пациентов умеренного и высокого риска, особенно при ортопедических и общехирургических вмешательствах, включая онкологические.
* Профилактика венозных тромбозов и эмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс NYHA), дыхательную недостаточность, а также при тяжелых инфекциях и ревматических заболеваниях при повышенном риске венозного тромбообразования.
* Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии, кроме случаев тромбоэмболии легочной артерии, требующих тромболитической терапии или хирургического вмешательства.
* Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.
* Острый коронарный синдром:
* Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST в сочетании с пероральным приемом ацетилсалициловой кислоты.
* Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему (ЧКВ).

### 5.3.2. Противопоказания

* Повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины.
* Активное клинически значимое кровотечение, а также состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения, включая недавно перенесенный геморрагический инсульт, острую язву желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечений, недавно перенесенные операции на головном и спинном мозге, офтальмологические операции, известное или предполагаемое наличие варикозного расширенных вен пищевода, артериовенозные мальформации, сосудистые аневризмы, сосудистые аномалии спинного и головного мозга.
* Спинальная или эпидуральная анестезия или локо-региональная анестезия, когда эноксапарин натрия применялся для лечения в предыдущие 24 ч.
* Иммуноопосредованная гепарин-индуцированная тромбоцитопения (в анамнезе) в течение 100 последних дней или наличие в крови циркулирующих антитромбоцитарных антител.
* Детский возраст до 18 лет, так как эффективность и безопасность у данной категории пациентов не установлены.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Сведений о том, что эноксапарин натрия проникает через плацентарный барьер во время беременности, нет. Так как отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин, а исследования на животных не всегда прогнозируют реакцию на введение эноксапарина натрия во время беременности у человека, применять его во время беременности следует только в исключительных случаях, когда имеется настоятельная необходимость его применения, установленная врачом.

Рекомендуется проведение контроля за состоянием пациенток на предмет появления признаков кровотечения или чрезмерной антикоагуляции, пациентки должны быть предупреждены о риске возникновения кровотечений.

Нет данных о повышенном риске развития кровотечений, тромбоцитопении или остеопороза у беременных женщин, за исключением случаев, отмеченных у пациенток с искусственными клапанами сердца.

При планировании эпидуральной анестезии рекомендуется перед ее проведением отменить эноксапарин натрия.

**Грудное вскармливание**

Неизвестно, экскретируется ли неизмененный эноксапарин натрия в грудное молоко. Всасывание эноксапарина натрия в ЖКТ у новорожденного маловероятно. Эноксапарин натрия может применяться в период грудного вскармливания.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

**Способ применения**

Подкожно, за исключением особых случаев (см. ниже подразделы «Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозное или с помощью чрескожного коронарного вмешательства» и «Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа»).

*Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах у пациентов умеренного и высокого риска*

Пациентам с умеренным риском развития тромбозов и эмболий (например, абдоминальные операции) рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 20 мг 1 раз в сутки подкожно. Первую инъекцию следует сделать за 2 ч до хирургического вмешательства.

Пациентам с высоким риском развития тромбозов и эмболий (например, при ортопедических операциях, хирургических операциях в онкологии, пациентам с дополнительными факторами риска, не связанными с операцией, такими как врожденная или приобретенная тромбофилия, злокачественное новообразование, постельный режим более трех суток, ожирение, венозный тромбоз в анамнезе, варикозное расширение вен нижних конечностей, беременность) препарат рекомендуется в дозе 40 мг 1 раз в сутки подкожно, с введением первой дозы за 12 ч до хирургического вмешательства. При необходимости более ранней предоперационной профилактики (например, у пациентов с высоким риском развития тромбозов и тромбоэмболий, ожидающих отсроченную ортопедическую операцию) последняя инъекция должна быть сделана за 12 ч до операции и через 12 ч после операции.

Длительность лечения эноксапарином натрия в среднем составляет 7-10 дней. При необходимости терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется риск развития тромбоза и эмболии, и до тех пор, пока пациент не перейдет на амбулаторный режим.

При крупных ортопедических операциях может быть целесообразно после начальной терапии продолжение лечения путем введения эноксапарина натрия в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 недель.

Для пациентов с высоким риском венозных тромбоэмболий, перенесших хирургическое вмешательство, абдоминальную и тазовую хирургию по причине онкологического заболевания, может быть целесообразно увеличение продолжительности введения эноксапарина натрия в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 4-х недель.

*Профилактика венозных тромбозов и эмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний*

Рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 40 мг 1 раз в сутки, подкожно, в течение 6-14 дней. Терапию следует продолжать до полного перехода пациента на амбулаторный режим (максимально в течение 14 дней).

*Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии*

Препарат вводится подкожно из расчета 1,5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки или 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки. Режим дозирования должен выбираться врачом на основе оценки риска развития тромбоэмболии и риска развития кровотечений. У пациентов без тромбоэмболических осложнений и с низким риском развития венозной тромбоэмболии препарат рекомендуется вводить подкожно из расчета 1,5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки. У всех других пациентов, включая пациентов с ожирением, симптоматической тромбоэмболией легочных артерий, раком, повторной венозной тромбоэмболией и проксимальным тромбозом (в подвздошной вене) препарат рекомендуется применять в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки.

Длительность лечения в среднем составляет 10 дней. Следует сразу же начать терапию непрямыми антикоагулянтами, при этом лечение эноксапарином натрия необходимо продолжать до достижения терапевтического антикоагулянтного эффекта (значения МНО должны составлять 2,0-3,0).

*Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа*

Рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет в среднем 1 мг/кг массы тела. При высоком риске развития кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или до 0,75 мг/кг при одинарном сосудистом доступе.

При гемодиализе эноксапарин натрия следует вводить в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной дозы, как правило, достаточно для четырехчасового сеанса, однако при обнаружении фибриновых колец при более продолжительном гемодиализе можно дополнительно ввести препарат из расчета 0,5-1 мг/кг массы тела.

Данные в отношении пациентов, применяющих эноксапарин натрия для профилактики или лечения и во время сеансов гемодиализа, отсутствуют.

*Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST*

Эноксапарин натрия вводится из расчета 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч, подкожно, при одновременном применении антитромбоцитарной терапии. Средняя продолжительность терапии составляет как минимум 2 дня и продолжается до стабилизации клинического состояния пациента. Обычно введение препарата продолжается от 2-х до 8-ми дней. Ацетилсалициловая кислота рекомендуется всем пациентам, не имеющих противопоказаний, с начальной дозой 150-300 мг внутрь с последующей поддерживающей дозой 75-325 мг 1 раз в сутки.

*Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозное или с помощью чрескожного коронарного вмешательства*

Лечение начинают с однократного внутривенного болюсного введения эноксапарина натрия в дозе 30 мг. Сразу же после него подкожно вводят эноксапарин натрия в дозе 1 мг/кг массы тела. Далее препарат применяют подкожно по 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч (максимально 100 мг эноксапарина натрия для каждой из первых двух подкожных инъекций, затем – по 1 мг/кг массы тела для оставшихся подкожных доз, то есть, при массе тела более 100 кг, разовая доза не может превышать 100 мг). Как можно скорее после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента SТ пациентам необходимо назначить одновременно ацетилсалициловую кислоту и, если нет противопоказаний, прием ацетилсалициловой кислоты (в дозах 75-325 мг) следует продолжать ежедневно в течение не менее 30 дней.

Рекомендуемая продолжительность лечения эноксапарином натрия составляет 8 дней или до выписки пациента из стационара (если период госпитализации составляет менее 8 дней).

При комбинации с тромболитиками (фибрин-специфическими и фибрин-неспецифическими) эноксапарин натрия должен вводиться в интервале от 15 мин до начала тромболитической терапии и до 30 мин после нее. У пациентов в возрасте 75 лет и старше не применяется начальное внутривенное болюсное введение. Препарат вводят подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 ч (максимально 75 мг эноксапарина натрия для каждой из первых двух подкожных инъекций, затем – по 0,75 мг/кг массы тела для оставшихся подкожных доз, то есть при массе тела более 100 кг, разовая доза не может превышать 75 мг). У пациентов, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство, в случае если последняя подкожная инъекция эноксапарина натрия была проведена менее чем за 8 ч до раздувания введенного в место сужения коронарной артерии баллонного катетера, дополнительного введения эноксапарина натрия не требуется. Если же последняя подкожная инъекция эноксапарина натрия проводилась более чем за 8 ч до раздувания баллонного катетера, следует произвести дополнительное внутривенное болюсное введение эноксапарина натрия в дозе 0,3 мг/кг.

**Особенности введения препарата**

Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к применению.

***Препарат нельзя вводить внутримышечно!***

*Подкожное введение*

Эноксапарин натрия вводят посредством глубокой п/к инъекции.

Инъекции желательно проводить в положении пациента «лежа».

Не следует выталкивать пузырьки воздуха из шприца перед инъекцией, чтобы избежать потери лекарственного средства при использовании предварительно заполненных шприцев. Если количество вводимого препарата необходимо скорректировать в зависимости от массы тела пациента, следует использовать предварительно заполненные градуированные шприцы, удалив излишки раствора перед инъекцией для достижения необходимого объема. Следует учитывать, что в некоторых случаях невозможно получить точную дозу из-за градуировочных делений на шприце, в этом случае объем должен быть округлен до ближайшего деления.

Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую половину передней брюшной стенки.

Иглу необходимо вводить на всю длину, вертикально (не сбоку), в кожную складку, собранную и удерживаемую до завершения инъекции между большим и указательным пальцами. Складку кожи отпускают только после завершения инъекции.

Не следует массировать место инъекции после введения препарата.

*Внутривенное болюсное введение*

Внутривенное болюсное введение эноксапарина натрия должно проводиться через венозный катетер. Эноксапарин натрия не должен смешиваться или вводиться вместе с другими лекарственными препаратами. Для того чтобы избежать присутствия в инфузионной системе следов других лекарственных препаратов и их взаимодействия с эноксапарином натрия венозный катетер должен промываться достаточным количеством 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы до и после внутривенного болюсного введения эноксапарина натрия. Эноксапарин натрия может безопасно вводиться с 0,9 % раствором натрия хлорида и 5 % раствором декстрозы.

Для проведения болюсного введения 30 мг эноксапарина натрия при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST из стеклянных шприцев 60 мг, 80 мг и 100 мг удаляют лишнее количество препарата с тем, чтобы в них оставалось только 30 мг (0,3 мл). Доза 30 мг может непосредственно вводиться внутривенно.

Для проведения внутривенного болюсного введения эноксапарина натрия через венозный катетер могут использоваться предварительно заполненные шприцы для подкожного введения препарата 60 мг, 80 мг и 100 мг. Рекомендуется использовать шприцы 60 мг, так как это уменьшает количество удаляемого из шприца препарата. Шприцы 20 мг не используются, так как в них недостаточно препарата для болюсного введения 30 мг эноксапарина натрия. Шприцы 40 мг не используются, так как на них отсутствуют деления и поэтому невозможно точно отмерить количество в 30 мг.

Для повышения точности дополнительного внутривенного болюсного введения малых объемов в венозный катетер при проведении чрескожных коронарных вмешательств рекомендуется развести препарат до концентрации 3 мг/мл. Разведение раствора рекомендуется проводить непосредственно перед введением.

Для получения раствора эноксапарина натрия с концентрацией 3 мг/мл с помощью предварительно заполненного шприца 60 мг рекомендуется использовать емкость с инфузионным раствором 50 мл (то есть с 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы). Из емкости с инфузионным раствором с помощью обычного шприца извлекается и удаляется 30 мл раствора. Эноксапарин натрия (содержимое шприца для подкожного введения 60 мг) вводится в оставшиеся в емкости 20 мл инфузионного раствора. Содержимое емкости с разведенным раствором эноксапарина натрия осторожно перемешивается. Для введения с помощью шприца извлекается необходимый объем разведенного раствора эноксапарина натрия, который рассчитывается по формуле:

Объем разведенного раствора = Масса тела пациента (кг) × 0,1

или с помощью представленной ниже таблицы. Объемы, которые должны вводиться внутривенно после разведения до концентрации 3 мг/мл- см. табл. 5-2.

**Таблица 5-2.** Расчет объема введения препарата в зависисмости от массы тела.

| **Масса тела пациента, кг** | **Необходимая доза (0,3 мг/кг), мг** | **Необходимый для введения объем раствора, разведенного до концентрации 3 мг/мл** |
| --- | --- | --- |
| 45 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 15 | 5 |
| 55 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 18 | 6 |
| 65 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 21 | 7 |
| 75 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 24 | 8 |
| 85 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 27 | 9 |
| 95 | 28,5 | 9,5 |
| 105 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 33 | 11 |
| 115 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 36 | 12 |
| 125 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 39 | 13 |
| 135 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 42 | 14 |
| 145 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 45 | 15 |

**Переключение между эноксапарином натрия и пероральными антикоагулянтами**

*Переключение между эноксапарином натрия и антагонистами витамина К (АВК)*

Для мониторирования эффекта АВК необходимо наблюдение врача и проведение лабораторных исследований (протомбиновое время, представленное как МНО).

Так как для развития максимального эффекта АВК требуется время, терапия эноксапарином натрия должна продолжаться в постоянной дозе так долго, как необходимо для поддержания значений МНО (по данным двух последовательных определений) в желаемом терапевтическом диапазоне в зависимости от показаний.

Для пациентов, которые получают АВК, отмена АВК и введение первой дозы эноксапарина натрия должны проводиться после того, как МНО снизилось ниже границы терапевтического диапазона.

*Переключение между эноксапарином натрия и пероральными антикоагулянтами прямого действия (ПОАК)*

Отмена эноксапарина натрия и назначение ПОАК должны проводиться за 0-2 ч до момента очередного запланированного введения эноксапарина натрия в соответствии с инструкцией по применению пероральных антикоагулянтов.

Для пациентов, получающих ПОАК, введение первой дозы эноксапарина натрия, и отмена пероральных антикоагулянтов прямого действия должны проводиться в момент времени, соответствующий очередному запланированному применению ПОАК.

*Применение при спинальной/эпидуральной анестезии или люмбальной пункции*

В случае применения антикоагулянтной терапии во время проведения эпидуральной или спинальной анестезии/аналгезии или люмбальной пункции необходимо проведение неврологического мониторирования вследствие риска развития нейроаксиальных гематом (см. раздел «Особые указания»).

*Применение эноксапарина натрия в профилактических дозах*

Установка или удаление катетера должно проводиться спустя как минимум 12 ч после последней инъекции профилактической дозы эноксапарина натрия.

При использовании непрерывной техники необходимо соблюдать по меньшей мере 12 ч интервал до удаления катетера.

У пациентов с КК ≥15 и <30 мл/мин следует рассмотреть вопрос об удвоении времени до момента пункции или введения/удаления катетера как минимум до 24 ч.

Предоперационное введение эноксапарина натрия за 2 ч до вмешательства в дозировке 20 мг несовместимо с проведением нейроаксиальной анестезии.

*Применение эноксапарина натрия в терапевтических дозах*

Установка или удаление катетера должно проводиться спустя как минимум 24 ч после последней инъекции терапевтической дозы эноксапарина натрия (см. раздел «Противопоказания»).

При использовании непрерывной техники необходимо соблюдать по меньшей мере 24 ч интервал до удаления катетера.

У пациентов с КК ≥15 и <30 мл/мин следует рассмотреть вопрос об удвоении времени до момента пункции или введения/удаления катетера как минимум до 48 ч.

Пациентам, получающим эноксапарин натрия в дозах 0,75 мг/кг или 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки, не следует вводить вторую дозу препарата с целью увеличения интервала перед установкой или заменой катетера. Точно так же следует рассмотреть вопрос о возможности отсрочки введения следующей дозы препарата, как минимум, на 4 ч, исходя из оценки соотношения польза/риск (риск развития тромбоза и кровотечений при проведении процедуры, с учетом наличия у пациентов факторов риска). В эти временные точки все еще продолжает выявляться анти-Ха активность препарата, и отсрочки по времени не являются гарантией того, что развития нейроаксиальной гематомы удастся избежать.

**Режим дозирования у особых групп пациентов**

***Дети до 18 лет***

Безопасность и эффективность применения эноксапарина натрия у детей не установлены.

***Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет)***

За исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST для всех других показаний снижения доз эноксапарина натрия у пациентов пожилого возраста при отсутствии нарушений функции почек не требуется.

***Пациенты с нарушениями функции почек***

*Тяжелые нарушения функции почек (КК ≥15 и <30 мл/мин)*

Применение эноксапарина натрия не рекомендуется пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек (КК <15 мл/мин) ввиду отсутствия данных, кроме случаев профилактики тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК ≥15 и <30 мл/мин) доза эноксапарина натрия снижается в соответствии с представленными ниже таблицами, так как у этих пациентов отмечается увеличение системной экспозиции (продолжительности действия) препарата.

При применении препарата в терапевтических дозах рекомендуется следующая коррекция режима дозирования – см. табл. 5-3.

**Таблица 5-3.** Коррекция режима дозирования при применении с целью терапии.

| **Обычный режим дозирования** | **Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности** |
| --- | --- |
| 1 мг/кг массы тела подкожно 2 раза в сутки | 1 мг/кг массы тела подкожно 1 раз в сутки |
| 1,5 мг/кг массы тела подкожно 1 раз в сутки | 1 мг/кг массы тела подкожно 1 раз в сутки |
| ***Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов моложе 75 лет*** | |
| Однократно внутривенное болюсное введение 30 мг плюс 1 мг/кг массы тела подкожно; с последующим подкожным введением в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки (максимально 100 мг для каждой из двух первых подкожных инъекций) | Однократно внутривенное болюсное введение 30 мг плюс 1 мг/кг массы тела подкожно; с последующим подкожным введением в дозе 1 мг/кг массы тела 1 раз в сутки (максимально 100 мг только для первой подкожной инъекции) |
| ***Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов в возрасте 75 лет и старше*** | |
| 0,75 мг/кг массы тела подкожно 2 раза в сутки без начального внутривенного болюсного введения (максимально 75 мг для каждой из двух первых подкожных инъекций) | 0,75 мг/кг массы тела подкожно 2 раза в сутки без начального внутривенного болюсного введения (максимально 75 мг для каждой из двух первых подкожных инъекций) |

При применении препарата с профилактической целью рекомендуется коррекция режима дозирования, представленная в таблице ниже.

**Таблица 5-3.** Коррекция режима дозирования при применении с целью профилактики.

| **Обычный режим дозирования** | **Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности** |
| --- | --- |
| 40 мг подкожно 1 раз в сутки | 20 мг подкожно раз в сутки |
| 20 мг подкожно 1 раз в сутки | 20 мг подкожно 1 раз в сутки |

Рекомендованная коррекция режима дозирования не применяется при гемодиализе.

*Нарушения функции почек легкой (КК ≥50 и <80 мл/мин) и умеренной (КК ≥30 и <50 мл/мин) степени тяжести*

Коррекции дозы не требуется, однако пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача.

***Пациенты с нарушениями функции печени***

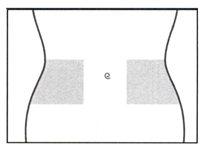
В связи с отсутствием клинических исследований эноксапарин натрия следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени.

**Инструкция по самостоятельному выполнению инъекции эноксапарина натрия**

***Подготовка места инъекции***

1) Выберите область на правой или левой половине передней брюшной стенки. Она должна находиться на расстоянии не менее 5 см от пупка и с боковой стороны.

* Не проводите инъекцию ближе 5 см от пупка или вокруг имеющихся шрамов или кровоподтеков.
* Чередуйте места инъекции между левой и правой сторонами живота, в зависимости от области, в которую Вы вводили препарат в последний раз.



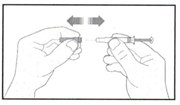
2) Вымойте руки. Очистите (но не трите) место инъекции спиртовым тампоном или водой с мылом.

3) Примите удобное положение «сидя» или «лежа» и расслабьтесь. Убедитесь, что Вам видно место, выбранное для инъекции. Для проведения инъекции идеально подходят шезлонг, кресло для отдыха или кровать.

***Выбор необходимой дозы***

1) Осторожно снимите колпачок с игры шприца. Выбросьте колпачок.

* Не нажимайте на поршень до начала инъекции для того, чтобы избавиться от пузырьков воздуха в шприце. Это может привести к потере лекарственного препарата.
* После снятия колпачка не допускайте прикосновения иглы к каким-либо предметам. Это необходимо для сохранения чистоты (стерильности) иглы.



2) Если количество лекарственного препарата в шприце уже соответствует предписанной Вам дозе, нет необходимости в ее корректировке. Теперь Вы готовы к введению препарата.

3) Если доза определяется из расчета на массу тела, Вам может потребоваться скорректировать дозу, содержащуюся в шприце, чтобы она соответствовала предписанной. В этом случае Вы можете избавиться от лишнего количества лекарственного препарата, удерживая шприц направленным вниз (чтобы в шприце оставался пузырек воздуха) и вытесняя лишнее количество раствора в контейнер.

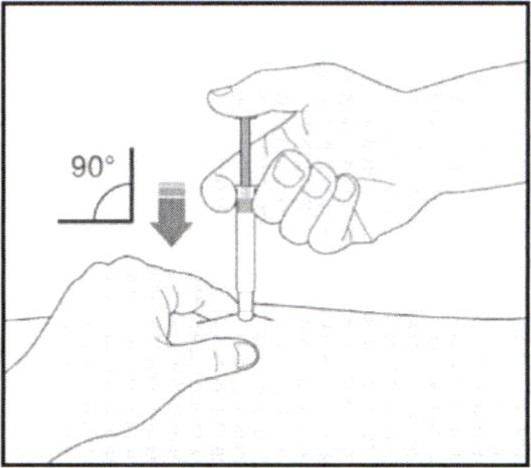
4) На кончике иглы может появиться капля. В этом случае удалите каплю перед инъекцией, постучав по шприцу, направленному иглой вниз. Теперь Вы готовы к введению препарата.

***Инъекция***

1) Держите шприц в руке, которой Вы пишете (как карандаш). Указательным и большим пальцами другой руки осторожно зажмите продезинфицированную область живота, образовав кожную складку.

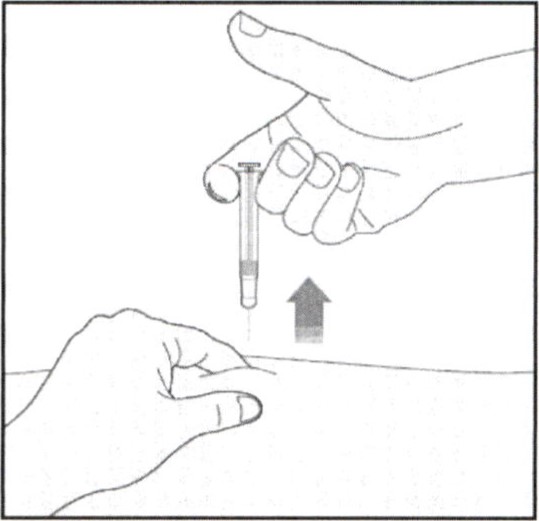
* Убедитесь, что Вы удерживаете кожную складку во время инъекции.

2) Держите шприц так, чтобы игла была направлена прямо вниз (вертикально под углом 90°). Введите иглу на всю ее длину в кожную складку.



3) Нажмите на поршень шприца большим пальцем. Это приведет к поступлению лекарственного препарата в подкожную жировую клетчатку живота. Завершите инъекцию, введя весь объем лекарственного препарата, находящийся в шприце.

4) Извлеките иглу из места инъекции, потянув шприц прямо вверх. Направьте иглу в сторону от себя и других людей. Теперь Вы можете отпустить кожную складку.



***После завершения инъекции***

1) Во избежание кровоподтеков не трите место инъекции после выполнения этой процедуры.

2) Выбросьте использованный шприц в контейнер для острых предметов. Плотно закройте контейнер крышкой и оставьте его в недоступном для детей месте. После заполнения контейнера утилизируйте его в соответствии с указаниями врача или провизора. Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

### 5.3.5. Побочное действие

Изучение побочных эффектов эноксапарина натрия проводилось более чем у 15000 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, из них у 1776 пациентов – при профилактике венозных тромбозов и эмболий при общехирургических и ортопедических операциях; у 1169 пациентов – при профилактике венозных тромбозов и эмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний; у 559 пациентов – при лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии; у 1578 пациентов – при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца у Q; у 10176 пациентов – при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Режим введения эноксапарина натрия отличался в зависимости от показаний. При профилактике венозных тромбозов и эмболий при общехирургических и ортопедических операциях или у пациентов, находящихся на постельном режиме, вводилось 40 мг подкожно один раз в сутки. При лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее, пациенты получали эноксапарин натрия из расчета 1 мг/кг массы тела подкожно каждые 12 ч или 1,5 мг/кг массы тела подкожно один раз в сутки. При лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q доза эноксапарина натрия составляла 1 мг/кг массы тела подкожно каждые 12 ч, а в случае инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST проводилось внутривенное болюсное введение 30 мг с последующим введением 1 мг/кг массы тела подкожно каждые 12 ч.

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 и <1/10); нечасто (≥1/1000 и <l/100); редко (≥1/10000 и <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

**Нарушения со стороны сосудов**

*Кровотечения*

В клинических исследованиях кровотечения были наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями. К ним относились большие кровотечения, наблюдавшиеся у 4,2% пациентов (кровотечение считалось большим, если оно сопровождалось снижением содержания гемоглобина на 2 г/л и более, требовало переливания 2 или более доз компонентов крови, а также, если оно было забрюшинным или внутричерепным). Некоторые из этих случаев были летальными.

Как и при применении других антикоагулянтов при применении эноксапарина натрия возможно возникновение кровотечения, особенно при наличии факторов риска, способствующих развитию кровотечения, при проведении инвазивных процедур или применении препаратов, нарушающих гемостаз (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При описании кровотечений ниже знак «\*» означает указание на следующие виды кровотечений: гематома, экхимозы (кроме развившихся в месте инъекции), раневые гематомы, гематурия, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения.

*Очень часто:* кровотечения\* при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее.

*Часто:* кровотечения\* при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

*Нечасто:* забрюшинные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния у пациентов при лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее, а также при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

*Редко:* забрюшинные кровотечения при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

*Тромбоцитопения и тромбоцитоз*

*Очень часто:* тромбоцитоз (количество тромбоцитов в периферической крови более 400×109/л) при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее.

*Часто:* тромбоцитоз при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее, а также при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

*Нечасто:* тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

*Очень редко:* аутоиммунная тромбоцитопения при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

**Другие клинически значимые нежелательные реакции вне зависимости от показаний**

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы по системно-органным классам, даны с указанием определенной выше частоты их возникновения и в порядке уменьшения их тяжести.

***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:***

*Часто:* кровотечение, тромбоцитопения, тромбоцитоз;

*Редко:* случаи развития аутоиммунной тромбоцитопении с тромбозом; в некоторых случаях тромбоз осложнялся развитием инфаркта органов или ишемии конечностей (см. раздел «Особые указания», подраздел «Контроль количества тромбоцитов в периферической крови»).

***Нарушения со стороны иммунной системы:***

*Часто:* аллергические реакции.

***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:***

*Очень часто:* повышение активности «печеночных» ферментов, главным образом повышение активности трансаминаз, более чем в три раза превышающее верхнюю границу нормы.

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:***

*Часто:* крапивница, кожный зуд, эритема.

*Нечасто:* буллезный дерматит.

***Общие расстройства и нарушения в месте введения:***

*Часто:* гематома в месте инъекции, боль в месте инъекции, отек в месте инъекции, кровотечение, реакции повышенной чувствительности, воспаление, образование уплотнений в месте инъекции.

*Нечасто:* раздражение в месте инъекции, некроз кожи в месте инъекции.

**Данные, полученные после выхода препарата на рынок**

Следующие нежелательные реакции отмечались при постмаркетинговом применении эноксапарина натрия. Об этих побочных реакциях имелись спонтанные сообщения.

***Нарушения со стороны иммунной системы:***

*Редко:* анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок.

***Нарушения со стороны нервной системы:***

*Часто:* головная боль.

***Нарушения со стороны сосудов:***

*Редко:* при применении эноксапарина натрия на фоне спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной пункции отмечались случаи развития спинальной гематомы (или нейроаксиальной гематомы). Эти реакции приводили к развитию неврологических нарушений различной степени тяжести, включая стойкий или необратимый паралич (см. раздел «Особые указания»).

***Нарушения со стороны крови лимфатической системы:***

*Часто:* геморрагическая анемия;

*Редко:* эозинофилия.

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:***

*Редко:* алопеция; в месте инъекции может развиться кожный васкулит, некроз кожи, которым обычно предшествует появление пурпуры или эритематозных папул (инфильтрированных и болезненных). В этих случаях терапию эноксапарином натрия следует прекратить.

Возможно образование твердых воспалительных узелков-инфильтратов в месте инъекций препарата, которые исчезают через несколько дней и не являются основанием для отмены препарата.

***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:***

*Нечасто:* гепатоцеллюлярное поражение печени;

*Редко:* холестатическое поражение печени.

***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:***

*Редко:* остеопороз при длительной терапии (более трех месяцев).

***Лабораторные и инструментальные данные:***

*Редко:* гиперкалиемия.

### 

### 5.3.6. Передозировка

**Симптомы**

Случайная передозировка эноксапарином натрия при внутривенном, экстракорпоральном или подкожном применении может привести к геморрагическим осложнениям. При приеме внутрь даже больших доз всасывание препарата маловероятно.

**Лечение**

Антикоагулянтные эффекты можно в основном нейтрализовать путем медленного внутривенного введения протамина сульфата, доза которого зависит от дозы введенного препарата. Один мг (1 мг) протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект одного мг (1 мг) эноксапарина натрия (см. информацию о применении препаратов протамина сульфата), если эноксапарин натрия вводился не более, чем за 8 ч до введения протамина. 0,5 мг протамина нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг препарата, если с момента введения последнего прошло более 8 ч или при необходимости введения второй дозы протамина. Если же после введения эноксапарина натрия прошло 12 ч и более, введения протамина не требуется. Однако даже при введении больших доз протамина сульфата, анти-Ха активность эноксапарина натрия полностью не нейтрализуется (максимально на 60%).

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эноксапарин натрия нельзя смешивать с другими препаратами!

*Не рекомендуемые комбинации*

Препараты, влияющие на гемостаз (салицилаты системного действия, ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, НПВП, включая кеторолак, другие тромболитики (алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа)), рекомендуется отменить до начала терапии эноксапарином натрия. При необходимости одновременного применения с эноксапарином натрия следует соблюдать осторожность и проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

*Комбинации, требующие соблюдения осторожности*

* Прочие лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как:
* ингибиторы агрегации тромбоцитов, включая ацетилсалициловую кислоту в дозах, оказывающих антиагрегантное действие (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, показанные при остром коронарном синдроме, вследствие повышенного риска кровотечения;
* декстран с молекулярной массой 40 кДа;
* системные глюкокортикостероиды.
* Лекарственные препараты, повышающие содержание калия

При одновременном применении с лекарственными препаратами, повышающими содержание калия в сыворотке крови, следует проводить клинический и лабораторный контроль.

### 

### 5.3.8. Особые указания

*Общие*

Низкомолекулярные гепарины не являются взаимозаменяемыми, так как они различаются по процессу производства, молекулярной массе, специфической анти-Ха активности, единицам дозирования и режиму дозирования, с чем связаны различия в их фармакокинетике и биологической активности (антитромбиновая активность и взаимодействие с тромбоцитами). Поэтому требуется строго выполнять рекомендации по применению для каждого препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов.

*Кровотечение*

Как и при применении других антикоагулянтов, при введении эноксапарина натрия возможно развитие кровотечений любой локализации (см. раздел «Побочное действие»). При развитии кровотечения необходимо найти его источник и назначить соответствующее лечение.

Эноксапарин натрия, как и другие антикоагулянты, следует применять с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения, таких как:

* нарушения гемостаза;
* язвенная болезнь в анамнезе;
* недавно перенесенный ишемический инсульт;
* тяжелая артериальная гипертензия;
* диабетическая ретинопатия;
* нейрохирургическое или офтальмологическое оперативное вмешательство;
* одновременное применение препаратов, влияющих на гемостаз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

*Кровотечения у пациентов пожилого возраста*

При применении эноксапарина натрия в профилактических дозах у пациентов пожилого возраста не отмечено увеличения риска развития кровотечений.

При применении препарата в терапевтических дозах у пациентов пожилого возраста (особенно в возрасте 80 лет и старше) существует повышенный риск развития кровотечений. Рекомендуется проведение тщательного наблюдения за состоянием таких пациентов.

*Одновременное применение других препаратов, влияющих на гемостаз*

Применение препаратов, влияющих на гемостаз (салицилаты системного действия, в том числе ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, НПВП, включая кеторолак, другие тромболитики (алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа)), рекомендуется отменить до начала лечения эноксапарином натрия, за исключением случаев, когда их применение является необходимым. Если показано их одновременное применение с эноксапарином натрия, то следует проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

*Почечная недостаточность*

У пациентов с нарушением функции почек существует повышенный риск развития кровотечения в результате увеличения системной экспозиции эноксапарина натрия.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК ≥15 и <30 мл/мин) отмечается значительное увеличение экспозиции эноксапарина натрия, поэтому рекомендуется проводить коррекцию дозы как при профилактическом, так и терапевтическом применении препарата. Хотя не требуется проводить коррекцию дозы у пациентов с нарушениями функции почек легкой (КК ≥30 и <50 мл/мин) и умеренной степени тяжести (КК ≥50 и <80 мл/мин), рекомендуется проведение тщательного контроля состояния таких пациентов, и может рассматриваться проведение биологического мониторинга с измерением анти-Ха активности. Применение эноксапарина натрия не рекомендуется пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек (КК <15 мл/мин) ввиду отсутствия данных, кроме случаев профилактики тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.

*Низкая масса тела*

Отмечалось увеличение экспозиции эноксапарина натрия при его профилактическом применении у женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг, что может приводить к повышенному риску развития кровотечений. Рекомендуется проведение тщательного контроля состояния таких пациентов.

*Пациенты с ожирением*

Пациенты с ожирением имеют повышенный риск развития тромбозов и эмболий. Безопасность и эффективность применения эноксапарина натрия в профилактических дозах у пациентов с ожирением (ИМТ более 30 кг/м2) до конца не определена и нет общего мнения по коррекции дозы. Рекомендуется проведение контроля за состоянием пациентов на предмет развития симптомов и признаков тромбозов и эмболий.

*Контроль количества тромбоцитов в периферической крови*

Риск развития антитело-опосредованной гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) существует и при применении низкомолекулярных гепаринов, при этом этот риск выше у пациентов, перенесших операции на сердце, и пациентов с онкологическими заболеваниями. Если развивается тромбоцитопения, то ее обычно выявляют между 5-м и 21-м днями после начала терапии эноксапарином натрия. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать количество тромбоцитов в периферической крови до начала лечения эноксапарином натрия и во время его применения. Следует определять количество тромбоцитов в крови при наличии симптомов, указывающих на ГИТ (новый эпизод артериальных и/или венозных тромбоэмболических осложнений, болезненное поражение кожи в месте инъекции, аллергическая или анафилактическая реакция при лечении). При возникновении указанных симптомов следует проинформировать лечащего врача.

При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30-50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить эноксапарин натрия и перевести пациента на другую антикоагулянтную терапию без применения гепаринов.

*Спинальная/эпидуральная анестезия*

Описаны случаи возникновения нейроаксиальньтх гематом при применении эноксапарина натрия при одновременном проведении спинальной/эпидуральной анестезии с развитием длительно существующего или необратимого паралича. Риск возникновения этих явлений снижается при применении препарата в дозе 40 мг или ниже. Риск повышается при применении более высоких доз эноксапарина натрия, а также при использовании постоянных катетеров после операции, или при одновременном применении дополнительных препаратов, влияющих на гемостаз, таких как НПВП (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Риск также повышается при травматически проведенной или повторной спинномозговой пункции или у пациентов, имеющих в анамнезе указания на перенесенные операции в области позвоночника или деформацию позвоночника.

Для снижения возможного риска кровотечения, связанного с применением эноксапарина натрия и проведением эпидуральной или спинальной анестезии/анальгезии, необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление катетера лучше проводить при низком антикоагулянтном эффекте эноксапарина натрия, однако точное время для достижения достаточного снижения антикоагулянтного эффекта у разных пациентов неизвестно. Следует дополнительно учитывать, что у пациентов с КК 15-30 мл/мин выведение эноксапарина натрия замедляется.

Если по назначению врача применяется антикоагулянтная терапия во время проведения эпидуральной/спинальной анестезии или люмбальной пункции, необходимо постоянное наблюдение за пациентом для выявления любых неврологических симптомов, таких как боли в спине, нарушение сенсорных и моторных функций (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушение функции кишечника и/или мочевого пузыря. Пациента необходимо проинструктировать о необходимости немедленного информирования врача при возникновении вышеописанных симптомов. При подозрении на симптомы, характерные для гематомы спинного мозга, необходимы срочная диагностика и лечение, включая, при необходимости, декомпрессию спинного мозга.

*Гепарин-индуцированная тромбоцитопения*

Применение эноксапарина натрия у пациентов, имеющих в анамнезе указания на наличие гепарин-индуцированной тромбоцитопении в течение последних 100 дней или при наличии циркулирующих антител, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Циркулирующие антитела могут персистировать несколько лет.

Эноксапарин натрия следует применять с особой осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе (более чем 100 дней) гепарин-индуцированную тромбоцитопению без циркулирующих антител. Решение о применении эноксапарина натрия в данной ситуации должно быть принято только после оценки соотношения польза/риск и при отсутствии безгепариновой (не содержащей гепарин) альтернативной терапии.

*Чрескожная коронарная ангиопластика*

С целью минимизации риска кровотечения, связанного с инвазивной сосудистой инструментальной манипуляцией при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца и острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, эти процедуры следует проводить в интервалах между введением препарата. Это необходимо для достижения гемостаза в месте введения катетера после проведения чрескожного коронарного вмешательства. При использовании закрывающего устройства интродьюсер бедренной артерии может быть удален немедленно. При применении мануальной (ручной) компрессии интродьюсер бедренной артерии следует удалить через 6 ч после последней внутривенной или подкожной инъекции эноксапарина натрия. Если лечение эноксапарином натрия продолжается, то следующую дозу следует вводить не ранее, чем через 6-8 ч после удаления интродьюсера бедренной артерии. Необходимо следить за местом введения интродьюсера, чтобы своевременно выявить признаки кровотечения и образования гематомы.

*Пациенты с механическими искусственными клапанами сердца*

Применение эноксапарина натрия для профилактики тромбообразования у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно. Имеются отдельные сообщения о развитии тромбоза клапанов сердца у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца на фоне терапии эноксапарином натрия для профилактики тромбообразования. Ввиду недостаточности клинических данных и наличия неоднозначных факторов, включая основное заболевание, оценка таких сообщений затруднена.

*Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца*

Применение эноксапарина натрия для профилактики тромбообразования у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно.

В клиническом исследовании с участием беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца при применении эноксапарина натрия в дозе 1 мг/кг массы тела два раза в сутки для уменьшения риска тромбозов и эмболий, у 2-х из 8-ми женщин образовались тромбы, которые приводили к блокированию клапанов сердца и к смерти матери и плода.

Имеются отдельные постмаркетинговые сообщения о тромбозе клапанов сердца у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца, получавших лечение эноксапарином натрия для профилактики тромбообразования.

Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца могут иметь повышенный риск развития тромбоза и эмболии.

*Некроз кожи/кожный васкулит*

Сообщалось о развитии некроза кожи и кожного васкулита при применении низкомолекулярных гепаринов. В случае развития некроза кожи/кожного васкулита применение препарата следует прекратить.

*Острый инфекционный эндокардит*

Применение гепарина не рекомендуется у пациентов с острым инфекционным эндокардитом вследствие риска развития геморрагического инсульта. В случае, если применение препарата считается абсолютно необходимым, решение следует принимать только после тщательной индивидуальной оценки соотношения пользы и риска.

*Лабораторные тесты*

В дозах, применяемых для профилактики тромбоэмболических осложнений, эноксапарин натрия существенно не влияет на время кровотечения и показатели свертывания крови, а также на агрегацию тромбоцитов или на связывание их с фибриногеном.

При повышении дозы может удлиняться АЧТВ и активированное время свертывания крови. Увеличение АЧТВ и активированного времени свертывания не находятся в прямой линейной зависимости от увеличения антикоагулянтной активности препарата, поэтому нет необходимости в их мониторинге.

*Гиперкалиемия*

Гепарины могут подавлять секрецию альдостерона надпочечниками, что приводит к развитию гиперкалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, предшествующим метаболическим ацидозом, принимающих лекарственные препараты, повышающие содержания калия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Следует регулярно контролировать содержание калия в плазме крови, особенно у пациентов группы риска.

Профилактика венозных тромбозов и эмболий у пациентов с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме

В случае развития острой инфекции, острых ревматических состояний профилактическое применение эноксапарина натрия оправдано только, если вышеперечисленные состояния сочетаются с одним из нижеперечисленных факторов риска венозного тромбообразования:

* возраст более 75 лет;
* злокачественные новообразования;
* тромбозы и эмболии в анамнезе;
* ожирение;
* гормональная терапия;
* сердечная недостаточность;
* хроническая дыхательная недостаточность.

*Нарушение функции печени*

Эноксапарин натрия следует с осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени вследствие увеличения риска кровотечений. Коррекция дозы на основании мониторирования анти-Ха активности у пациентов с циррозом печени является ненадежной и не рекомендуется*.*

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Эноксапарин натрия не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антикоагулянты являются важным классом препаратов, использующимся при различных нозологиях, в механизме развития которых лежит процесс тромбообразования, и в целях профилактики тромбоэмболических осложнений при хирургических вмешательствах. Разработка усовершенствованных препаратов необходима для повышения эффективности и улучшения профиля безопасности существующей терапии.

Еще десятилетие назад НФГ и варфарин были единственными препаратами, используемыми в антикоагулянтной терапии при профилактике тромбоэмболических осложнений при хирургических вмешательствах, при нахождении на постельном режиме и для лечения ТЭЛА и ТГВ, комбинация аспирина перорально с НФГ внутривенно долгое время считалась стандартом лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST, острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, НФГ применялся как основной препарат для предотвращения тромбообразования во время гемодиализа. Важным этапом в развитии атитромботических средств стала разработка низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и пероральные антикоагулянтов прямого действия. НМГ получают путем деполимеризации гепарина, их молекулярная масса колеблется от 4 до 6 кДа. Препараты данной группы действую преимущественно путем ингибирования активности фактора Ха, в меньшей степени фактора IIа. НМГ вводят подкожно, для них характерно более длительное сохранение активности, вследствие чего возможно применение препаратов раз в сутки, в то время как НФГ требует повторных инъекций. Кроме того, в клинических исследованиях показано статистически значимое снижение риска развития кровотечений при использовании НМГ в сравнении с НФГ при сопоставимой эффективности.

Эноксапарина натрия является одним из представителей класса НМГ и обладает прямым антикоагуляционным действием, анти-Ха и анти-IIa активностью, непосредственно влияет на находящиеся в крови факторы свертывания. Он состоит из сложного набора олигосахаридов, которые еще полностью не охарактеризованы. Большинство компонентов имеют структуру 4-энопиранозоуроната на невосстанавливающем конце цепи, около 20% (диапазон от 15% до 25%) содержат 1,6-ангидропроизводное на восстанавливающем конце цепи. Средняя молекулярная масса составляет около 4500 Да.

Эноксапарин натрия оказывает антитромботическое действие. Он проявляет высокую способность к связыванию с белком плазмы крови антитромбином III (АТ III). Это связывание приводит к ускоренному ингибированию фактора Ха, чем и обусловлен высокий антитромботический потенциал эноксапарина натрия. В меньшей степени, это связывание вызывает ингибирование фактора IIa, что приводит к высокому соотношению активности анти-Ха к активности анти-IIa (примерно 4,0 в исследованиях *in vitro*) по сравнению с нефракционированным гепарином, для которого это соотношение равно единице. В настоящее время эноксапарин натрия является золотым стандартом НМГ и входит в перечень основных рекомендуемых препаратов в соответствии с европейскими и американскими протоколами профилактики тромбоэмболических осложнений при хирургических вмешательствах и нахождении пациента на постельном режиме, лечении тромбоэмболических заболеваний, НС и ИМ без подъема сегмента ST, острого ИМ с подъемом сегмента ST и предотвращения свертывания крови при гемодиализе, а также согласно протоколам ВОЗ. Минздрав России также одобряет применение эноксапарина натрия в перечисленных целях.

АО «Р-Фарм» разработан лекарственный препарат Р-ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ (RB-004), раствор для инъекций, 10000 анти-Ха МЕ/мл, который представляет собой биоаналог оригинального препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция). Лекарственный препарат RB-004 производится на площадке АО «Р-фарм», Россия, расположенной в г. Ярославль – «Ярославский завод готовых лекарственных форм и биотехнологических субстанций».

С целью доказательства биоподобия (биоаналогичности) был проведен необходимый комплекс исследований аналитической сопоставимости (сравнительных физико-химических и биологических исследований), а также сравнительные доклинические исследования *in vivo*. Программа данных исследований была разработана на основании имеющийся литературы об исследованиях сопоставимости и доклинических исследованиях биоаналогов НМГ и с учетом международных регуляторных требований (ЕАЭС, EMA, FDA) к таким исследованиям, прежде всего, Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

Проведено полноценное исследование аналитической сопоставимости препарата RB-004 в сравнении с референтным препаратом Клексан®, которое включало серию сравнительных исследований с использованием 12 физико-химических и биологических ортогональных методов. По результатам данного исследования по основным показателям подтверждена высокая степень сопоставимости препарата RB-004 и препарата Клексан®, а выявленные отличия незначительны, и связаны с вариабельностью состава исходного гепарина, используемого для получения субстанций, входящих в состав препаратов.

Программа сравнительных доклинических исследований включала: фармакодинамические исследования *in vitro* (исследование содержания гистамина на подвздошной кишке морской свинки), фармакодинамические исследования *in vivo* (исследование фармакологической активности на модели венозного и артериального тромбоза у крыс), фармакокинеческие/фармакодинамические исследования (оценка анти-Xa и анти-IIa активности, а также оценка степени высвобождения ингибитора пути тканевого фактора, АЧТВ у крыс), а также токсикологические исследования (изучение хронической токсичности с оценкой местно-раздражающего действия у крыс при введении препарата в течение 2-х недель, с последующим наблюдением в течение 2-х недель). Она также подтвердила эквивалентность препаратов *in vivo* по всем показателям.

Учитывая показанную эквивалентность свойств согласно сравнительным аналитическим и доклиническим исследованиям биоаналога RB-004 (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Клексан® (Санофи-Авентис Франс, Франция), ожидается, что их доклинические свойства и клинические эффекты препаратов также будут эквивалентны. В связи с этим, представляется возможной экстраполяция на RB-004доклинических и клинических данных, полученных для оригинального препарата Клексан®. Кроме того, препарат RB-004 может быть рекомендован для проведения клинических исследований, с целью осуществления его последующей регистрации.

1. FDA. Draft guidance on Enoxaparin Sodium. Oct 2011. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/psg/Enoxaparin\_Inj\_20164\_RC10-11.pdf [↑](#footnote-ref-1)
2. EMA. Assessment report. Inhixa. Procedure No. EMEA/H/C/004264/0000. 21 July 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inhixa-epar-public-assessment-report\_en.pdf [↑](#footnote-ref-2)
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85  
   "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" [↑](#footnote-ref-3)
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89  
   "Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза", глава 15.6. «Доклинические и клинические исследования биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов на основе гепаринов низкой молекулярной массы». [↑](#footnote-ref-4)