

Эноксапарин — низкомолекулярный гепарин со сложной химической структурой и разнообразными неантикоагулянтными свойствами

С.К. ЗЫРЯНОВ, Е.А. УШКАЛОВА

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

В статье обсуждаются неантикоагулянтные свойства нефракционированного гепарина и эноксапарина и их зависимость от химической структуры. Подчеркивается, что эноксапарин дает множественные, часто взаимосвязанные, неантикоагулянтные эффекты, которые могут дополнять его антитромботическое действие и способствовать повышению эффективности терапии у пациентов, получающих препарат по разным показаниям. Для реализации этих эффектов необходима комплексная структура со стандартным распределением молекулярной массы (средняя около 4500 Да, в том числе менее 2000 Да <20%, от 2000 до 8000 Да >68%, более 8000 Да <18%) и стандартным содержанием 1,6-ангидроколец (15—25%), которая определяется источником сырья и технологией получения оригинального препарата и не может быть полностью воспроизведена в процессе разработки его биоаналогов.

Ключевые слова: гепарин, эноксапарин, химическая структура, неантикоагулянтные свойства, биоаналоги.

Enoxaparin is a low-molecular-weight heparin with a complex chemical structure and various non-anticoagulant properties

S.K. ZYRYANOV, E.A. USHKALOVA

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

The paper discusses the non-anticoagulant properties of unfractionated heparin and enoxaparin and their relation to their chemical structures. It is emphasized that enoxaparin has multiple, often interrelated, non-anticoagulant effects that can complement its antithrombotic activity and enhance the efficiency of therapy in patients receiving the drug for various indications. The realization of these effects requires the complex structure with the standard distribution of molecular weight (Mw) (average Mw, about 4500 Da, as well as Mw of less than 2000 Da (<20%), 2000 to 8000 Da (>68%), and more than 8000 Da (<18%), and with the standard content of 1.6-anhydro rings (15—25%), which is determined by the source of raw materials and by the production technology of the original drug and cannot be fully reproduced when designing its bioanalogues.

Keywords: heparin, enoxaparin, chemical structure, non-anticoagulant properties, bioanalogues.

НМГ — низкомолекулярный гепарин
НФГ — нефракционированный гепарин
ОКС — острый коронарный синдром
ФР — фактор роста

bFGF — ФР фибробластов
IL — интерлейкин
 α -ФНО — α -фактор некроза опухоли

В 2016 г. исполняется 100 лет с момента открытия гепарина, — одного из самых продаваемых препаратов в мире и широко применяемого с профилактической и терапевтической целью при тромбоэмболических заболеваниях [1]. Несмотря на длительное применение в медицинской практике, гепарин продолжает активно изучаться в экспериментальных и клинических исследованиях [2]. Это связано со множественностью его фармакологических эффектов, обусловленных сложной химической структурой. К числу самых активно изучаемых препаратов гепарина, в том числе по «неантикоагулянтным» показаниям, относится эноксапарин.

Эффекты гепарина. Основной фармакологический эффект гепарина — антикоагулянтный, в связи с чем главными показаниями к применению всех препаратов гепарина является профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений. Другие важные показания к их назначению — острый коронарный синдром (ОКС), экстракорпоральное кровообращение и поддержание просвета катетеров [3]. Однако в последние годы гепарины находят все более широкое применение в различных областях клинической медицины, что в значительной степени связано с наличием у них неантикоагулянтных свойств.

Так называемая неантикоагулянтная активность гепарина включает:

- профибринолитические эффекты;
- противовоспалительные эффекты;
- ингибирование комплемента;
- модуляцию факторов роста (ФР);
- модуляцию молекул адгезии и миграции лейкоцитов;
- антипролиферативные/антиангиогенные эффекты;
- высвобождение липопротеинлипазы;
- влияние на сократимость миометрия [4].

Противовоспалительный эффект гепарина продемонстрирован в экспериментальных и клинических исследованиях, в том числе у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [5], бронхиальной астмой [6], язвенным колитом [7], красным плоским лишаем [8] и продолжает изучаться при других заболеваниях [2, 3].

Показано, что воспаление способствует развитию ишемии миокарда, возникновению эрозии и разрыву атеросклеротических бляшек, формированию нестабильной стенокардии [9], поэтому противовоспалительный эффект гепарина наряду с анти-

Сведения об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринвич — д.м.н., зав. каф.

Контактная информация:

Ушкалова Елена Андреевна — д.м.н., проф. кафедры; e-mail: eushk@yandex.ru

тромботическим может играть важную роль в его терапевтическом действии при ОКС [10]. Воспаление имеет большое значение и у пациентов, которым показано применение гепарина с целью профилактики венозной тромбоэмболии, в том числе у перенесших протезирование бедренного и коленного суставов, операции на органах брюшной полости, у больных с длительной иммобилизацией.

Механизм противовоспалительного действия гепарина связывают с его способностью взаимодействовать с многочисленными белками, в том числе с ФР — основным ФР фибробластов (bFGF), кислым ФР фибробластов, ФР фибробластов саркомы Капоши, ФР фибробластов сосудистого эндотелия, ФР фибробластов гепатоцитов; ламинином, коллагеном, тромбоспандином, фибронектином, витронектином, богатым гистидином гликопротеином, фактором Виллебранда, тромбоцитарным фактором 4; антитромбином III, кофактором гепарина II; эластазой, гепараназой, катепсином G и гепаринсвязывающим протеином [2, 3, 11]. Кроме того, противовоспалительное действие гепарина связывают с его способностью повышать уровень супероксиддисмутазы в плазме, блокировать рецепторы инозитола-1,4,5-трифосфата, связываться с P- и L-селектином и хемокинами (интерлейкина — IL-8, NAP-2, MIP-1a, MIP-11, ENA-78, RANTES, MCP-1), угнетать активацию комплемента и давать антипролиферативный эффект в отношении клеток гладкой мускулатуры [12]. В частности, угнетающее действие гепарина на пролиферацию гладких мышечных клеток сосудов [11] и его способность улучшать коллатеральное кровообращение в ишемизированном миокарде [13] способствуют предотвращению развития ОКС.

Для проявления кардиопротективного эффекта гепарина большое значение могут иметь фракции, лишенные антикоагулянтной активности [14, 15]. Например, активация липопротеинлипазы — фермента, гидролизующего триглицериды, обуславливает наличие у гепарина гиполипидемического свойства, которое в сочетании с угнетением пролиферации и миграции гладких мышечных клеток потенциально может приводить к замедлению прогрессирования атеросклеротических поражений. В последние годы гепарины также изучают в качестве средств для лечения гипертриглицеридемического панкреатита [16].

Гепарин в течение длительного времени применяют в онкологии для лечения тромбоэмболических осложнений и профилактики тромбофилических состояний, однако в последние годы показано, что он способен предотвращать опухолевый рост и метастазирование, увеличивая выживаемость онкологических пациентов [17, 18]. Механизмы противоракового действия гепарина окончательно не установлены, хотя предполагают, что они связаны с угнетением активности гепараназы [19], селектинов [20] и ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) [21, 22]. Последний может стимулировать ангиогенез и метастазирование посредством комбинации антикоагулянтных и неантикоагулянтных механизмов [22]. Кроме того, гепарины угнетают пролиферацию эндотелиальных клеток, индуцированную ФР [11, 23, 24]. Следует отметить, что этот эффект в большей степени выражен у низкомолекулярного гепарина (НМГ), чем у нефракционированного гепарина (НФГ) [11, 24], однако отсутствует у ультра-НМГ и фондапаринукса [25]. Кроме того, антиангиогенные и антиметастатические эффекты гепаринов могут быть следствием их ингибирующего действия на систему хемокинов [26].

Гепарины находят все более широкое применение в акушерской практике, что, с одной стороны, связывают с признанием роли тромбофилии в развитии осложненной беременности (привычное невынашивание, гестозы, гибель плода, синдром задержки внутриутробного роста плода, преждевременная отслойка плаценты) [27], а с другой — с влиянием гепаринов на сократимость миометрия и их способностью предотвращать затяжные роды [3]. Последнее может быть обусловлено как противовоспалительным действием гепарина, так и его способностью усиливать эффект окситоцина [28]. В связи с доказанной безопасностью для плода и большей безопасностью для матери с точки зрения риска развития остеопороза и тромбцитопении предпочтение во время беременности рекомендуется отдавать НМГ [29, 30].

Имеющиеся данные позволяют рассматривать гепарин в качестве «плейотропного иммуномодулятора», многообразии эф-

фектов которого обусловлено сложностью его химической структуры [11].

Химическая структура препаратов гепарина. Препараты гепаринов представляют собой смесь сульфатированных мукополисахаридов с различной длиной цепей и молекулярной массой, распределенных случайным образом (без определенной закономерности). НФГ содержат сложную гетерогенную смесь полисульфатированных цепей, состоящих из чередующихся дисахаридных остатков D-глюкозоамина и уроновой кислоты, соединенных 14-гликозидными связями [31]. Множество возможных комбинаций последовательностей дисахаридов делают гепарин крайне гетерогенным соединением. При этом связь между химической структурой и определенным эффектом гепарина в большинстве случаев остается неясной. Пентасахаридная последовательность, необходимая для антикоагулянтного действия, выявлена лишь в 80-е годы прошлого века, т.е. спустя почти полвека после внедрения гепаринов в клиническую практику [2]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что лишь 20—50% олигосахаридов, входящих в состав НФГ, содержат специфический домен, обеспечивающий его связывание с АТ III [32], а другие последовательности, получившие название «неантикоагулянтные олигосахариды», обуславливают широкий спектр прочих фармакологических свойств препарата [32, 33]. Последовательности, необходимые для проявления неантикоагулянтных эффектов, остаются практически не изученными в связи со сложной структурой гепаринов, множественностью механизмов, вовлеченных в развитие этих эффектов, и отсутствием методик с высокой степенью разрешения [33].

Есть лишь отдельные данные о связи структуры гепарина с неантикоагулянтными эффектами. Так, выявлена последовательность, требующаяся для связи гепарина с bFGF [34, 35], и продемонстрирована необходимость наличия сульфатных групп в позиции 6-O для угнетения адгезии лейкоцитов и сульфатных групп в позиции 2-O/3-O и в позиции N — для угнетения хематоксиса или пролиферации клеток (см. таблицу) [36]. Утрата этих групп приводит к изменению противовоспалительного ответа при применении гепаринов [37]. Кроме того, показано, что ингибирование взаимодействия ФР сосудистого эндотелия (VEGF) с его рецептором на эндотелиальных клетках вызывают цепи гепаринов, содержащие менее 18 сахаридных остатков, а снижение биологической активности bFGF - цепи, содержащие менее 10 остатков [38].

Таким образом, цепи гепарина с разной молекулярной массой дают различные фармакологические эффекты [39]. Однако и цепи одинаковых размеров не являются гомогенными. Они содержат неидентичные компоненты (например, идуоновую или глюкуроновую кислоты) и проявляют разные паттерны сульфатирования и ацетилирования [39]. Длина цепей влияет и на фармакокинетические свойства препаратов гепарина — короткие цепи обладают более высокой биодоступностью и более медленным клиренсом, чем длинные цепи [40].

Вследствие высокой степени сульфатирования гепарин является одной из наиболее сильно отрицательно заряженных биологических макромолекул, что обуславливает его способность вступать во взаимодействие с основаниями, в том числе с разнообразными белками, несущими на поверхности щелочные остатки аминокислот, которые в некоторых случаях формируют положительно заряженные домены для связывания с гепарином [3].

Таким образом, гетерогенность молекул гепарина обусловлена их размером, распределением коротких и длинных цепей, степенью сульфатирования и выраженностью отрицательного электрического заряда [3]. Например, степень сульфатирования, размер полимера и заряд являются важными детерминантами антипролиферативной активности гепарина в гладкомышечной ткани сосудов [41, 42]. При этом важную роль играют не только общая молекулярная масса и заряд, но и их распределение внутри полимера.

Химическая структура гепарина, помимо его терапевтических свойств, также определяет риск развития нежелательных эффектов. Связывание гепарина с различными белками может стимулировать образование антител и развитие иммуногенных реакций [4]. Наиболее хорошо изученным механизмом иммуно-

генности является связывание гепарина с фактором 4 тромбоцитов (PF4), вызывающим развитие тромбоцитопении, индуцированной гепарином и приводящей к тяжелому тромбозу, заканчивающемуся в отсутствие немедленной терапии ампутацией или смертью. Показано, что иммуногенность также определяется молекулярной массой препаратов гепарина, степени их сульфатирования и электрическим зарядом [4].

Структура и, возможно, терапевтическая эффективность гепарина зависят от источника его получения, а в случае с НМГ — и от применяемого для их получения процесса деполимеризации. В гепаринах различных млекопитающих обнаружены существенные различия по содержанию уроновых кислот. Есть данные, что бычий гепарин уступает по эффективности свиному и чаще вызывает кровотечения [43–45]. Кроме того, показано, что от источника получения и метода деполимеризации зависит иммуногенный потенциал гепаринов [3, 4]. Таким образом, именно гетерогенность структуры каждого отдельно взятого гепарина определяет совокупность его биологических эффектов, многие из которых остаются неясными [4]. Причем структура НМГ еще более сложная, чем НФГ, так как в процессе их получения строение полисахаридных цепей может подвергаться существенным изменениям, которые не всегда можно выявить с помощью существующих в настоящее время методов [4].

НМГ получают из НФГ путем химической или ферментативной деполимеризации (тинзапарин — путем ферментативного расщепления, дальтепарин — деполимеризации с помощью азотистой кислоты, эноксапарин — щелочного гидролиза бензильного эфира гепарина, парнапарин — окислительной деполимеризации и т.д.) [2]. Разница в способе и условиях получения, а также различия в исходном сырье (источник которого постоянно для производителя каждого оригинального препарата НМГ) приводят к существенным различиям в их химической структуре, молекулярной массе и как следствие в биологической и фармакологической активности, в связи с чем еще в начале 90-х годов XX века они были признаны разными и неважнозаменимыми препаратами [2]. Согласно регуляторным требованиям эффективность каждого препарата НМГ и его оптимальная доза по каждому показанию должна быть доказана в адекватных клинических исследованиях, что обуславливает различия в показаниях к назначению разных препаратов этой группы.

В последние годы появились некоторые данные и о связи структуры препаратов НМГ с их неантикоагулянтными эффектами. Наиболее полно изученным в этом отношении является один из самых широко применяемых в мире препаратов НМГ — эноксапарин [46].

Связь химической структуры и эффектов эноксапарина. Эноксапарин впервые разрешен к медицинскому применению во Франции в 1987 г. (в РФ — в 1998 г.). К 2010 г. препарат получали более 200 млн пациентов, а общее число его назначений превысило 1,5 млрд [47]. Широкое применение эноксапарина обусловлено его важными преимуществами перед другими парентеральными антикоагулянтами — быстрым началом действия, более высокой биодоступностью при подкожном введении, удобным режимом применения, возможностью самостоятельного введения пациентом, отсутствием необходимости рутинного мониторинга, а также отсутствием сообщений о тромбозе катетеров, ассоциированных с применением препарата [46]. В последние годы

все большее внимание исследователей привлекают и его неантикоагулянтные свойства.

В настоящее время эноксапарин изучается в предрегистрационных исследованиях в качестве противовоспалительного препарата при хроническом гломерулонефрите (фаза III), препарата для лечения антифосфолипидного синдрома у беременных (фаза II), профилактического средства у женщин с осложнениями беременности в анамнезе (фаза III), а также для снижения боли при вульводинии (фаза II) [3].

Структура эноксапарина характеризуется наличием невосстанавливающегося фрагмента 2-О-сульфо-4-эпира-зиносуровой кислоты и восстанавливающегося фрагмента 2-N,6-О-дисульфо-D-глюкопиранозида. Его уникальной особенностью, не встречающейся в других препаратах НМГ, является наличие 1,6-ангидроколец в восстанавливаемом фрагменте всех олигосахаридов, содержащих 6-О-сульфогруппы в глюкозаминном остатке (15–25% олигосахаридных цепей, входящих в состав препарата) [39].

1,6-Ангидрокольца играют важную роль в реализации всех фармакологических эффектов эноксапарина (антикоагулянтных и неантикоагулянтных), а при отклонениях их содержания от эталонного значения (15–25%) как в сторону увеличения, так и снижения могут наблюдаться клинически значимые изменения фармакологических свойств препарата [39]. Например, изменение содержания 1,6-ангидроколец приводило к угнетению индуцированных липосахаридами уровней нитритов/нитратов и ингибированию активации комплемента, что сопровождалось снижением противовоспалительной активности эноксапарина в 3 раза [39]. Содержание 1,6-ангидроколец также определяет ингибирование кининовой системы эноксапарином. Они усиливают угнетающее действие эноксапарина на пролиферацию гладких мышечных клеток сосудов и таким образом способствуют предотвращению развития нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q [39]. Кроме того, 1,6-ангидрокольца взаимодействуют с кислым ФР фибробласта, участвующим в ангиогенезе и необходимым для улучшения микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца [39].

Эноксапарин оказывает выраженное противовоспалительное действие, в основе которого лежат множественные механизмы. Предполагают, что его более высокая эффективность при ОКС по сравнению с другими НМГ, показанная в клинических исследованиях, может по крайней мере частично объясняться более сильным противовоспалительным действием [37, 48].

Противовоспалительное действие эноксапарина может быть обусловлено снижением активации эндотелиальных клеток клапанов (valvular endothelial cells — VEC) путем модуляции экспрессии молекул адгезии E-селектина [48]. Он также ингибирует опосредованное T-клетками высвобождение цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и α -фактора некроза опухоли — α -ФНО) [33]. В опытах *in vitro* показано, что для угнетения высвобождения провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 из клеток легочного эпителия необходимо наличие в структуре эноксапарина дисахарида, состоящего из α L-идуроновой кислоты α D-глюкозамина-6-сульфата, а для реализации его противовоспалительного действия — 6-О-сульфатных групп [49].

В сравнительном исследовании с дальтепарином выявлены противоположные влияния двух НМГ на высвобождение провос-

Связь механизмов противовоспалительного действия гепарина с локализацией сульфатных групп [37]

| | Локализация сульфатных групп | | |
|---|---|---|---|
| | 2-О/3-О | 6-О | N |
| Провоспалительный хемотаксис, опосредованный хемокинами | Адгезия лейкоцитов, опосредованная селектином | Адгезия, опосредованная селектином, и трансмиграция | Активация T-клеток |
| | | | Пролиферация гладких мышечных клеток дыхательных путей |
| | | | Провоспалительный хемотаксис, опосредованный хемокинами |
| | | | Воспаление, опосредованное цитокинами |
| | | | Адгезия лейкоцитов, опосредованная интегринами |

патительных цитокинов из мононуклеарных клеток крови больных бронхиальной астмой — эноксапарин угнетал их высвобождение более чем на 48%, в то время как дальтепарин повышал его более чем на 25% [33]. Угнетающий эффект эноксапарина связан с наличием в его структуре небольших фракций, прежде всего dp4 (4 сахаридные единицы) и в меньшей степени dp2 (2 сахаридных единицы), а стимулирующий эффект дальтепарина — с большими по размеру фракциями, особенно dp22 (22 сахаридные единицы). Результаты исследования других НМГ в качестве противовоспалительных средств противоречивы, однако совокупные данные позволяют считать, что эноксапарин является наиболее активным в этом отношении препаратом своей группы [37].

Эноксапарин оказывает благоприятные эффекты на сосуды. В опытах *in vitro* в экспериментах на животных он снижал адгезию эндотелиальных клеток посредством снижения экспрессии молекул адгезии (Е-селектина, Р-селектина и молекулы межклеточной адгезии — ICAM) и восстанавливал реактивность сосудов путем повышения биодоступности оксида азота (NO) [48, 50]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании показано, что повышение биодоступности NO и улучшение функции эндотелия у больных со стабильной стенокардией под влиянием эноксапарина осуществляется путем мобилизации связанной с сосудом миелопероксидазы [51].

Ингибирующий эффект эноксапарина на пролиферацию клеток способствует снижению частоты рестеноза стентов, что продемонстрировано в опытах на животных [52]. Следует отметить, что в клиническом исследовании POLONIA местное применение эноксапарина приводило к более выраженному снижению частоты позднего рестеноза и реваскуляризации по сравнению с применением системного НФГ [53].

Эноксапарин дает антиоксидантный эффект, реализуемый с участием молекул адгезии и ядерных факторов транскрипции (ICAM-1, Р-селектин, MAPK p38, JNK, NF- κ B и AP-1) [54]. Вызываемое эноксапарином снижение взаимодействия моноцитов с эндотелиальными клетками посредством механизма с участием молекул адгезии и ядерного фактора транскрипции κ B (NF- κ B) может способствовать замедлению прогрессирования атеросклероза при сахарном диабете [55].

В недавно проведенном пилотном исследовании показано, что эноксапарин подобно НФГ активирует липопротеинлипазу, что в сочетании с противовоспалительными свойствами препарата (снижение уровня α -ФНО) при длительном применении (3 мес) может приводить к благоприятным метаболическим изменениям, включая снижение инсулинорезистентности [56].

Таким образом, эноксапарин дает множественные, часто взаимосвязанные, неантикоагулянтные эффекты, которые могут дополнять его антитромботическое действие и способствовать повышению эффективности терапии у пациентов, получающих препарат по разным показаниям. Для реализации этих эффектов необходима комплексная структура со стандартным распределением молекулярной массы (средняя около 4500 Да, в том числе менее 2000 Да <20%, от 2000 до 8000 Да >68%, более 8000 Да <18%) и стандартным содержанием 1,6-ангидроколец (15—25%), которая определяется источником сырья и технологией получения препарата. Следует отметить, что структура эноксапарина благодаря наличию 1,6-ангидроколец и недиализуемого эфира бензоостатков, является самой сложной среди всех НМГ [4]. При этом его структура окончательно не установлена, что подчеркивается в статье Европейской фармакопеи, характеризующей свойства эноксапарина. Например, неизвестен состав фракции олигосахаридов,

содержащей более 13 сахаров, хотя данная фракция составляет примерно $\frac{1}{3}$ от общей структуры препарата [57]. Все изложенное указывает, что в настоящее время структура эноксапарина не может быть полностью воспроизведена.

Биоаналоги эноксапарина. Проблема воспроизведения эноксапарина наиболее остро встала в начале 2000-х годов, когда закончился срок патентной защиты оригинального препарата. В связи с тем что эноксапарин является самым широко применяемым НМГ в мире, он привлекает особое внимание дженериковых компаний. Это обусловило быстрое появление на рынке ряда стран воспроизведенных версий препарата, в большинстве случаев зарегистрированных в соответствии с упрощенной процедурой, применяемой для регистрации дженериков химических препаратов с простой структурой молекулы. Их «аналогичность» оригинальному препарату определялась преимущественно на основании антитромботической активности [39], что, как показали сравнительные анализы биоаналогов с оригинальным препаратом эноксапарина, недостаточно для подтверждения сопоставимости даже антикоагулянтного эффекта дженериков [58] и не позволяет определить «аналогичность» их множественных неантикоагулянтных свойств, вносящих значительный вклад в общую эффективность фармакотерапии. В сравнительных клинических исследованиях оригинального эноксапарина и его биоаналогов показано, что воспроизведенные препараты по-разному расщепляются гепариной, а это свидетельствует о возможных различиях в структуре некоторых олигосахаридов, входящих в их состав, обладают неодинаковой анти-Ха-активностью, по-разному влияют на высвобождение ингибитора тканевого фактора и активацию тромбининдуцируемого ингибитора фибринолиза [39]. Биоаналоги продемонстрировали существенные отклонения от оригинального препарата в способности ингибировать образование фибринового тромба и генерацию тромбина [59, 60], а также в иммуногенности [61].

В целом единственным преимуществом воспроизведенных препаратов перед оригиналами является меньшая стоимость лечения, однако в случае биоаналогов разница в экономических показателях с оригиналом значительно меньше, чем в случае обычных дженериков. Разработка 1 молекулы биоаналогов обходится в 75—250 млн долларов США по сравнению с 1—4 млн для обычных дженериков, снижение цены составляет 15—30% для первого биоаналога (и меньше для последующих) по сравнению с 50—90% для дженериков [62]. Отсюда следует, что даже небольшое снижение эффективности и/или безопасности биоаналога может нивелировать все его фармакоэкономические преимущества перед оригинальным препаратом [63]. Многие эффекты гепарина определяются олигосахаридами, лишенными антикоагулянтной активности [63], поэтому даже более жесткие требования к регистрации биоаналогов НМГ, предъявляемые ЕМА, в том числе необходимость проведения сравнительных клинических исследований при определенных патологиях [64], не могут отразить сопоставимость всех фармакологических свойств с оригиналом, включая «неантикоагулянтную» активность, которая является предметом активного изучения и может стать основанием для расширения показаний к применению НМГ, в частности эноксапарина.

Таким образом, эноксапарин дает ряд плейотропных эффектов, в том числе противовоспалительных, иммуномодулирующих, антиметастатических и прочих, для полной реализации которых необходима сложная гетерогенная химическая структура, характерная для оригинального препарата.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Paschoa AF. Heparin: 100 years of pleiotropic effects. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(4):636-643. doi:10.1007/s11239-015-1261-z
- Page C. Heparin and Related Drugs: Beyond Anticoagulant Activity. *ISRN Pharmacol*. 2013;2013:910743. doi:10.1155/2013/910743
- Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev*. 2016;68(1):76-141. doi:10.1124/pr.115.011247
- Walenga JM, Jackson CM, Kessler CM. Low molecular weight heparins differ substantially: impact on developing biosimilar drugs. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(3):322-327. doi:10.1055/s-0031-1274515

5. Brown RA, Allegra L, Matera MG, Page CP, Cazzola M. Additional clinical benefit of enoxaparin in COPD patients receiving salmeterol and fluticasone propionate in combination. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19:419-424.
doi:10.1016/j.pupt.2006.04.004
6. Shastri MD, Peterson GM, Stewart N, Sohal SS, Patel RP. Non-anticoagulant derivatives of heparin for the management of asthma: distant dream or close reality? *Expert Opin Investig Drugs.* 2014;23(3):357-373.
doi:10.1517/13543784.2014.866092
7. Sohal SS, Patel RP, Lean QY, Gueven N, Eri RD. Heparins in ulcerative colitis: proposed mechanisms of action and potential reasons for inconsistent clinical outcomes. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(6):795-811.
doi:10.1586/17512433.2015.1082425
8. Iraj F, Asilian A, Saeidi A, Hassanzadeh A, Iraj F, Asilian A. Comparison of therapeutic effect of low-dose low-molecular-weight heparin (enoxaparin) vs. oral prednisone in treatment of patients with lichen planus; A clinical trial. *Adv Biomed Res.* 2013;2:76.
doi:10.4103/2277-9175.115798
9. Moreira DM, da Silva RL, Vieira JL, Fattah T, Lueneberg ME, Gottschall CA. Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015;15(1):1-11.
doi:10.1007/s40256-014-0094-z
10. James S. Coagulation, inflammation and myocardial dysfunction in unstable coronary artery disease and the influence of glycoprotein IIb/IIIa inhibition and low molecular weight heparin. *Ups J Med Sci.* 2004;109(2):71-122.
doi:10.3109/2000-1967-101
11. Khorana AA, Sahni A, Altland OD, Francis CW. Heparin inhibition of endothelial cell proliferation and organization is dependent on molecular weight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:2110-2115.
doi:10.1111/j.1538-7836.2003.tb04659.x
12. Heinzelmann M, Miller M, Platz A, Gordon LE, Herzig DO, Polk HC Jr. Heparin and enoxaparin enhance endotoxin-induced tumor necrosis factor- α production in human monocytes. *Ann Surg.* 1999;229(4):542-550.
doi:10.1097/00000658-199904000-00014
13. Ejiri M, Fujita M, Miwa K, Yamanishi K, Sakai O, Ishizaka S, Sasayama S. Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1990;119(2 Pt 1):248-253.
doi:10.1016/s0002-8703(05)80012-2
14. Collino M, Pini A, Mastroianni R, Benetti E, Lanzi C, Bani D, Manoni M, Fantozzi R, Masini E. The non-anticoagulant heparin-like K5 polysaccharide derivative K5-N,OSepi attenuates myocardial ischaemia/reperfusion injury. *J Cell Mol Med.* 2012;16(9):2196-2207.
doi:10.1111/j.1582-4934.2012.01530.x
15. Barry WH, Kennedy TP. Heparins with reduced anti-coagulant activity reduce myocardial reperfusion injury. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2011;6(2):148-157.
doi:10.2174/157489011795933855
16. He W, Lu N. Emergent triglyceride-lowering therapy for hypertriglyceridemic pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2015;62(138):429-434.
doi:10.1097/mcg.0000000000000552
17. Gerber U, Hoß SG, Shteingauz A, Jüngel E, Jakubzig B, Ilan N, Blaheta R, Schlesinger M, Vlodavsky I, Bendas G. Latent heparanase facilitates VLA-4-mediated melanoma cell binding and emerges as a relevant target of heparin in the interference with metastatic progression. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(2):244-254.
doi:10.1055/s-0035-1544229
18. Akl EA, Gunukula S, Barba M, Yosucio VE, van Doormaal FF, Kuipers S, Middeldorp S, Dickinson HO, Bryant A, Schünemann H. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(4):CD006652.
doi:10.1002/14651858.CD006652.pub3
19. Kamath G, Kim SY, Kuipers S, Middeldorp S, Yosucio V, Dickinson HO, Schünemann HJ. Parenteral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer who have no other indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD006652.
doi:10.1002/14651858.cd006652
20. Engelberg H. Actions of heparin that may affect the malignant process. *Cancer* 1999;85:257-272.
doi:10.1002/(sici)1097-0142(19990115)
21. Borsig L, Wong R, Feramisco J, Nadeau DR, Varki NM, Varki A. Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoembryonic antigens, and tumor metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3352-3357.
doi:10.1073/pnas.061615598
22. Amirhosravi A, Meyer T, Amaya M, Davila M, Mousa SA, Robson T, Francis JL. The role of tissue factor pathway inhibitor in tumor growth and metastasis. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:643-652.
doi:10.1055/s-2007-991531
23. Mousa SA, Fareed J, Iqbal O, Kaiser B. Tissue factor pathway inhibitor in thrombosis and beyond. *Methods Mol Med.* 2004;93: 133-155.
doi:10.1385/1-59259-658-4:133
24. Takahashi H, Ebihara S, Okazaki T, Asada M, Sasaki H, Yamaya M. A comparison of the effects of unfractionated heparin, dalteparin and danaparoid on vascular endothelial growth factor-induced tumour angiogenesis and heparanase activity. *Br J Pharmacol.* 2005;146(3):333-343.
doi:10.1038/sj.bjp.0706344
25. Marchetti M, Vignoli A, Russo L, Balducci D, Pagnoncelli M, Barbui T, and Falanga A. Endothelial capillary tube formation and cell proliferation induced by tumor cells are affected by low molecular weight heparins and unfractionated heparin. *Thromb Res.* 2008;121:637-645.
doi:10.1016/j.thromres.2007.06.015
26. Mehrad B, Keane MP, Strieter RM. Chemokines as mediators of angiogenesis. *Thromb Haemost* 2007; 97:755-762.
doi:10.1160/th07-01-0040
27. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Применение низкомолекулярного гепарина в акушерской, гинекологической и онкологической практике. *Consilium medicum* 2005;7:556-565. http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/05_07/556.shtml
28. Ekman-Ordeberg G, Hellgren M, Akerud A, Andersson E, Dubicke A, Sennstrom M, Byström B, Tzortzatos G, Gomez MF, Edlund M, Lindahl U, Malmström A. Low molecular weight heparin stimulates myometrial contractility and cervical remodeling in vitro. 2009;88(9):984-989.
doi:10.1080/00016340903176818
29. Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
doi:10.1378/chest.11-2300

30. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs J, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Authors/Task Force Members. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2015;36(39):2642.
doi:10.1093/eurheartj/ehu479
31. Casu B. Structure and active domains of heparin In: Garg HG, Linhardt RJ, Hales CA, editors. *Chemistry and biology of heparin and heparan sulfate*. Oxfordshire: Elsevier; 2005:1-28.
doi:10.1016/b978-008044859-6/50002-2
32. Linhardt R. Heparin: an important drug enters its seventh decade. *Chem Ind*. 1991;1:45-50.
33. Shastri MD, Stewart N, Eapen M, Peterson GM, Zaidi ST, Gueven N, Sohal SS, Patel RP. Opposing effects of low molecular weight heparins on the release of inflammatory cytokines from peripheral blood mononuclear cells of asthmatics. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118798.
doi:10.1371/journal.pone.0118798
34. Faham S, Hileman RE, Fromm JR, Linhardt RJ, Rees DC. Heparin structure and interactions with basic fibroblast growth factor. *Science* 1996;271:1116-1120.
doi:10.1126/science.271.5252.1116
35. Chiu LY, Hung KW, Tjong SC, Chiang YW, Sue SC. NMR characterization of the electrostatic interaction of the basic residues in HDGF and FGF2 during heparin binding. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1844(10):1851-1859.
doi:10.1016/j.bbapap.2014.08.002
36. Kanabar V, Page CP, Simcock DE, Karner C, Mahn K, O'Connor BJ, Hirst SJ. Heparin and structurally related polymers attenuate eotaxin-1 (CCL11) release from human airway smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 2008;154(4):833-842.
doi:10.1038/bjp.2008
37. Shastri MD, Stewart N, Horne J, Zaidi ST, Sohal SS, Peterson GM, Korner H, Gueven N, Patel RP. Non-Anticoagulant Fractions of Enoxaparin Suppress Inflammatory Cytokine Release from Peripheral Blood Mononuclear Cells of Allergic Asthmatic Individuals. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128803.
doi:10.1371/journal.pone.0128803
38. Castelli R, Porro F, Tarsia P. The heparins and cancer: review of clinical trials and biological properties. *Vasc Med* 2004;9(3):205-213.
doi:10.1191/1358863x04vm566ra
39. Adiguzel C, Jeske WP, Hoppensteadt D, et al. Structural and functional characterization of low-molecular-weight heparins: impact on the development of guidelines for generic products. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15(2):137-144.
doi:10.1191/1358863x04vm566ra
40. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest*. 2004;126:188S-203S.
doi:10.1378/chest.126.3_suppl.188S
41. Joseph PA, Garg HG, Thompson BT, et al. Influence of molecular weight, protein core and charge of native heparin fractions on pulmonary artery smooth muscle cell proliferation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;241(1):18-23.
doi:10.1006/bbrc.1997.7687
42. Garg HG, Cindhuchao N, Quinn DA, et al. Heparin oligosaccharide sequence and size essential for inhibition of pulmonary artery smooth muscle cell proliferation. *Carbohydr Res*. 2002;337(21-23):2359-2364.
doi:10.1016/s0008-6215(02)00190-8
43. Aquino RS, Pereira MS, Vairo BC, Cinelli LP, Santos GR, Fonseca RJ, Mourão PA. Heparins from porcine and bovine intestinal mucosa: Are they similar drugs? *Thromb Haemost* 2010;103:1005-1015.
doi:10.1160/th09-11-0761
44. Tovar AM, Teixeira LA, Rembold SM, Leite M Jr, Lugon JR, Mourão PA. Bovine and porcine heparins: different drugs with similar effects on human haemodialysis. *BMC Res Notes*. 2013;6:230.
doi:10.1186/1756-0500-6-230
45. Santos GR, Tovar AM, Capillé NV, Pereira MS, Pomin VH, Mourão PA. Structural and functional analyses of bovine and porcine intestinal heparins confirm they are different drugs. *Drug Discov Today*. 2014;19(11):1801-1807.
doi:10.1016/j.drudis.2014.07.004
46. Iqbal Z, Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(7):1157-1170.
doi:10.1517/14656566.2011.570261
47. Новое показание к применению препарата Клексан (эноксапарин натрия). http://www.rlsnet.ru/news_683.htm
48. Manduteanu I, Voinea M, Capraru M, Dragomir E, Simionescu M. A novel attribute of enoxaparin: inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells by a mechanism involving cell adhesion molecules. *Pharmacology*. 2002;65(1):32-37.
doi:10.1159/000056183
49. Shastri MD, Stewart N, Horne J, Peterson GM, Gueven N, Sohal SS, Patel RP. In-vitro suppression of IL-6 and IL-8 release from human pulmonary epithelial cells by non-anticoagulant fraction of enoxaparin. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126763.
doi:10.1371/journal.pone.0126763
50. Tasatargil A, Ogutman C, Golbasi I, Karasu E, Dalaklioglu S. Comparison of the vasodilatory effect of nadroparin, enoxaparin, dalteparin, and unfractionated heparin in human internal mammary artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;45(6):550-554.
doi:10.1097/01.fjc.0000159878.66325.fc
51. Rudolph TK, Rudolph V, Witte A, Klinke A, Szoecs K, Lau D, Heitzer T, Meinertz T, Baldus S. Liberation of vessel adherent myeloperoxidase by enoxaparin improves endothelial function. *Int J Cardiol*. 2010;140(1):42-47.
doi:10.1016/j.ijcard.2008.10.035
52. Currier JW, Pow TK, Haudenschild CC, Minihan AC, Faxon DP. Low molecular weight heparin (enoxaparin) reduced restenosis following angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:118-25B.
doi:10.1016/0735-1097(91)90947-8
53. Kiesz RS, Buszman P, Martin JL, Deutsch E, Rozek MM, Gaszewska E, Rewicki M, Seweryniak P, Kosmider M, Tendera M. Local delivery of enoxaparin to decrease restenosis after stenting: results of initial multicenter trial: Polish-American Local Lovenox NIR Assessment study (The POLONIA study). *Circulation*. 2001;103(1):26-31.
doi:10.1161/01.cir.103.1.26
54. Manduteanu I, Dragomir E, Voinea M, Capraru M, Simionescu M. Enoxaparin reduces H2O2-induced activation of human endothelial cells by a mechanism involving cell adhesion molecules and nuclear transcription factors. *Pharmacology*. 2007;79(3):154-162.
doi:10.1159/000098952
55. Manduteanu I, Voinea M, Antohe F, Dragomir E, Capraru M, Radulescu L, Simionescu M. Effect of enoxaparin on high glucose-induced activation of endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2003;477(3):269-276.
doi:10.1016/j.ejphar.2003.08.016
56. Grosskopf I, Shaish A, Ray A, Harats D, Kamari Y. Low molecular weight heparin-induced increase in chylomicron-remnants clear-

- ance, is associated with decreased plasma TNF- α level and increased hepatic lipase activity. *Thromb Res.* 2014;133(4):688-692. doi:10.1016/j.thromres.2014.01.019
57. European Pharmacopoeia 5.3 01/2006: 1097.
58. Jeske WP, Walenga JM, Hoppensteadt DA, Vandenberg C, Brubaker A, Adiguzel C, Bakhos M, Fareed J. Differentiating low-molecular-weight heparins based on chemical, biological, and pharmacologic properties: implications for the development of generic versions of low-molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(1):74-85. doi:10.1055/s-2008-1066026
59. Walenga JM, Adiguzel C, Iqbal O, Hoppensteadt D, Cunanan J, Bakhos M. Fibrin clot formation differs in the presence of branded and generic enoxaparins. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 2):Abstract PP-WE-387. doi:10.1055/s-0028-1086091
60. Adiguzel C, Litinas E, Cunanan J, Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J. Differential thrombin generation inhibition by branded and generic low molecular weight heparins (LMWHs) as studied by using fluorescence substrate based kinetic method. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 2):Abstract PP-MO-139. doi:10.1055/s-2008-1066026
61. Walenga JM, Hoppensteadt D, Cunanan J., Adiguzel C, Iqbal O, Jeske WP, Preche M, Bakhos M. Immunogenicity of low molecular weight heparins and biosimilars. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 2):Abstract PP-MO-399.
62. McCamish, M.; Woollett, G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs* 2011;3:209-217. doi:10.4161/mabs.3.2.15005
63. Lean QY, Patel RP, Stewart N, Sohal SS, Gueven N. Identification of pro- and anti-proliferative oligosaccharides of heparins. *Integr Biol (Camb)*. 2014;6(1):90-99. doi:10.1039/c3ib40206a
64. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low molecular weight heparins. London, 19 March 2009. EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007

Поступила 28.09.2016