

Клиническая фармакология НМГ: важнейшие аспекты

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

Высокая частота осложнений при назначении нефракционированного гепарина (НФГ) послужила причиной поиска новых средств, имеющих более благоприятный спектр переносимости. Достойной альтернативой стали низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые получают в результате химической или ферментативной деполимеризации НФГ, выделяемого из слизистой оболочки кишки свиней.

НМГ состоят из смеси полисахаридов низкой молекулярной массы, которая колеблется в пределах от 1000 до 10 тыс. Да и составляет в среднем 4000–6000 Да (молекулярная масса НФГ составляет 12–16 тыс. Да). На практике используют в основном дальтепарин натрия, надропарин кальция и эноксапарин натрия, которые имеют наиболее широкий спектр показаний [1].

Механизм влияния на факторы свертывания крови НМГ и НФГ, в принципе, сходен, однако имеются и ключевые отличия. НМГ сильнее влияют на фактор Ха, чем на фактор Па (тромбин), что дает более выраженное подавление образования тромбина: инактивация одной молекулы фактора Ха может предотвратить синтез примерно 50 молекул фактора Па. НМГ угнетают высвобождение фактора Виллебранда, что предотвращает его острофазное увеличение. НМГ сильнее влияют на высвобождение ингибитора активатора плазминогена, что расширяет комплексное антитромботическое действие [2]. НМГ меньше связываются с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором IV, поэтому вероятность развития аутоиммунной тромбоцитопении становится ниже. НМГ слабее влияют на проницаемость сосудов, с чем связано меньшее число кровотечений при их использовании. При применении НМГ реже отмечается развитие остеопороза за счет меньшего связывания препаратов с остеобластами, что имеет особое значение при применении у лиц старших возрастных групп [3].

После внутривенного введения НМГ действие начинается немедленно, максимальная анти-Ха- и анти-Па-активность в плазме крови достигается примерно через 5 минут. В зависимости от препарата и дозы, повышенная анти-Ха-активность может сохраняться в течение 5–8 часов; анти-Па-активность исчезает быстрее – за 2–4 часа. Внутривенное введение возможно с целью достижения немедленного антитромботического эффекта (тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА, острый инфаркт миокарда) [4].

При подкожном введении биодоступность НМГ составляет 90 % и более и превышает такую у НФГ. Максимальная анти-Ха-активность в плазме крови достигается через 3–4 часа и сохраняется повышенной 12 часов и более. Внутримы-

шечное введение НМГ, как и обычного гепарина, противопоказано [5].

Профилактика и лечение глубоких венозных тромбозов и эмболий как в общетерапевтической, так и в хирургической практике остается центральным показанием к применению НМГ и сомнений на сегодняшний день не вызывает, однако оставляет желать лучшего по частоте применения у определенных групп пациентов. Дополнительно в пользу повседневной практики использования НМГ говорит одно из последних исследований амбулаторных больных с острым венозным тромбозом, принимавших надропарин, которое показало, что препарат эффективен у 95 % пациентов с данной нозологией [6]. К тому же, недавно проведенный анализ сравнительных испытаний эффективности и безопасности НМГ и НФГ за 1980–2004 гг. подтвердил, что назначение именно НМГ наиболее благоприятно после операций на органах брюшной полости и ассоциируется с наименьшим числом осложнений фармакотерапии, в т. ч. кровотечений [7]. Подобной доказательной базой обладают далеко не все применяемые препараты.

Более того, потенциал НМГ высок у пациентов с колоректальным раком (как и злокачественными заболеваниями других локализаций). Этих больных относят в группу повышенного риска венозного тромбоза и его последствий, что объясняется свойствами самой опухоли, а также лучевой и химиотерапией, постоянной катетеризацией вен, оперативными вмешательствами. Несмотря на то что тромбоэмболические осложнения остаются ощутимым звеном в структуре смертности больных раком, это состояние зачастую оказывается не вовремя диагностированным и нелеченым. Накопленные данные свидетельствуют в пользу широкого применения НМГ в онкологии в качестве вторичной профилактики тромбозов, что достоверно повышает выживаемость больных [8].

Выбор оптимального препарата и тромбопрофилактического режима дозирования НМГ остается предметом дискуссии. С целью дополнительного анализа данного вопроса было проведено рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнили эффективность надропарина в дозе 2850 анти-Ха IU (0,3 мл) и эноксапарина в дозе 4000 анти-Ха IU (40 мг) для предупреждения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и его осложнений после операций по поводу колоректального рака у 1288 больных. Пациенты, перенесшие резекцию аденокарциномы толстой кишки, получали один из названных препаратов в течение 9 ± 2 дней. По окончании терапии были получены следующие результаты: венозный тромбоз выявили у 15,9 % пациентов группы надропарина и 12,6 % в группе эноксапарина (разница статистически недостоверна), однако частота клинических проявлений ТГВ и его осложнений оказалась достоверно более низкой в группе надропарина и составила 0,2 % против 1,4 % в группе эноксапарина ($p = 0,012$). Кроме того, важно отметить, что на фоне надропарина частота кровотечений оказалась достоверно ниже (снижение риска 37 %), чем на фоне эноксапарина [9]. Таким образом, эта работашний раз подтверждает мнение о том, насколько важно назначение сбалансированной дозы НМГ (< 3400 анти-Ха) пациентам, у которых, с одной стороны, высокий риск тромбоза, а с другой – высокий риск кровотечений. Более высокие дозы могут оказаться более эффективными, однако их назначение может быть сопряжено со значительно более высоким риском кровотечений.

Проблема венозных тромбозов довольно остра и в ортопедической практике. Частота ТГВ при протезировании тазобедренного и коленного сустава достигает 50–60 % [10]. В ортопедии НМГ превосходят

другие препараты, в т. ч. обычный гепарин и варфарин. Мета-анализ 56 крупных рандомизированных исследований показал, что НМГ эффективны как в профилактике самого ТГВ, так и его клинических последствий, особенно ТЭЛА [11].

В проспективном двойном слепом исследовании сравнили эффективность и безопасность двух режимов дозирования надропарина в травматологической практике: 283 пациента с переломами позвоночника, костей таза или конечностей были рандомизированы на группы: каждый испытуемый первой группы получал фиксированную дозу надропарина (3075 анти-Ха IU), каждый испытуемый во второй – разные дозы в зависимости от массы тела и времени от момента операции (40–60 анти-Ха IU/кг). Терапия продолжалась в течение 6 недель. В итоге оказалось, что оба режима равнозначны в плане изучавшихся позиций. Только у одного пациента из группы фиксированной дозы и у четырех из группы вариабельного режима был обнаружен ТГВ. В целом, риск ТГВ и ТЭЛА оказался одинаково низким у всех пациентов [12].

НМГ эффективны при лечении тромбозов поверхностных вен, хотя данные по применению препаратов при этом заболевании встречаются значительно реже, чем при ТГВ. Тем не менее, применение надропарина эффективно как для профилактики, так и для лечения острого тромбоза подкожных вен нижних конечностей, и демонстрирует некоторое превосходство над непрямыми антикоагулянтами [13, 14].

Появляется все больше работ, демонстрирующих благоприятный эффект НМГ у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST [15]. Показано, что НМГ, по крайней мере, не уступают НФГ по эффективности, и в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) повышают качество терапии. Так, в одном из исследований была изучена активность НМГ надропарина (фраксипарина) у 219 больных с нестабильной стенокардией. Пациенты в этом исследовании были разделены на три группы: группа А получала АСК по 200 мг/сут; группа В – АСК по 200 мг/сут и стандартный гепарин в дозе 5000 МЕ болюсом, затем 400 МЕ/кг в сутки; группа С – АСК по 200 мг/сут и 214 МЕ/кг анти-Ха IU надропарина подкожно два раза в день. Длительность антикоагулянтной терапии в группах В и С составляла 5–7 дней. Наилучшие результаты при этом были получены в группе С. Так, ангинозные приступы возобновились в 37, 44 и 21 % случаев соответственно в группах А, В и С; нефатальный инфаркт миокарда в группе А развился у 7 пациентов, в группе В – у 4 и в группе С – ни у одного. Только в группе В было зафиксировано два больших кровотечения. Эпизоды безболевой ишемии миокарда в изучаемых группах были зафиксированы соответственно в 38, 41 и 25 % случаев. Длительность пребывания в стационаре также была меньше в группе надропарина. Это исследование продемонстрировало, что лечение АСК и надропарином в острой фазе нестабильной стенокардии эффективнее, чем одной АСК или АСК и стандартным гепарином. Было подтверждено, что НМГ могут уменьшать общее число случаев развития нефатального инфаркта миокарда и смерти [16]. Согласно результатам анализа сравнительных исследований, НМГ имеют преимущества перед НФГ и могут вскоре, после более углубленного изучения, заменить обычный гепарин при остром коронарном синдроме и чрескожных вмешательствах на коронарных артериях [17] и продемонстрировать при этом большую экономическую приемлемость [18].

Представляет интерес возможность применения различных НМГ при инфаркте миокарда. В исследо-

вании CLARITY-TIMI 28, помимо эффективности добавления клопидогреля к тромболитической терапии и АСК при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, продемонстрирована также эффективность и безопасность применения НМГ в сравнении с НФГ. НФГ получал 1431 больной, длительность гепаринотерапии составила в среднем 48 часов. НМГ получали 1429 пациентов, всего на курс, в среднем, 7 доз. Обе группы были сопоставимы по исходным клиническим характеристикам и назначенному лечению; 95 % участников подверглись коронароангиографии, но при этом в группе НФГ она была выполнена раньше (2,9 суток против 3,8 суток в группе НМГ; $p < 0,001$). К тому же пациентам, получавшим НМГ, реже требовалось чрескожное коронарное вмешательство. Положительный эффект НМГ в сравнении с НФГ не зависел от возраста, пола, локализации инфаркта, времени от начала симптомов, типа тромболитика и использования клопидогреля. Через 30 дней частота сердечно-сосудистой смертности и реинфарктов в группе НМГ была значительно ниже, чем в группе НФГ (6,9 % против 11,5 %, $p = 0,03$). Описанная положительная связь между применением НМГ и низким уровнем кардиоваскулярных осложнений сохранялась независимо от возраста, пола, локализации ИМ, приема клопидогреля. Таким образом, применение НМГ в сравнении с НФГ привело к достижению лучшей реперфузии без увеличения риска кровотечений. Однако необходима более тщательная оценка возможности развития геморрагического инсульта, так же как и при использовании НФГ [19].

При ишемическом инсульте антикоагулянты используются для ограничения размера очага некроза, предупреждения повторных тромботических событий, при этом целесообразность и безопасность подобных назначений остаются предметом дискуссии. С целью оценки приемлемости и риска назначения НМГ при данном состоянии было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором 55 пациентов с острым ишемическим инсультом после предварительного исключения церебральных геморрагий с помощью томографии получали надропарин в дозе 6000 анти-Ха IU в сутки подкожно в течение 7 дней. Первое введение препарата было проведено в первые 48 часов от начала развития симптомов. За период лечения не было отмечено никаких побочных реакций. По истечении трёх месяцев 26 пациентов оказались практически здоровы и восстановили трудоспособность, 21 – в состоянии средней тяжести, 4 – продолжали оставаться в тяжелом состоянии, 4 больных скончалось. Был сделан вывод в пользу потенциальной возможности широкого использования надропарина при ишемическом инсульте [20].

Позднее было проведено сравнение эффективности НМГ и обычного гепарина при ишемическом инсульте. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены больные с острым ишемическим инсультом и давностью развития клиники не более 48 часов. Первая группа получала высокие дозы надропарина (4100 анти-Ха IU дважды в день), вторая – низкие дозы надропарина (4100 анти-Ха IU однократно), третья получала подкожно плацебо. Через 10 дней среди 312 рандомизированных больных частота смертельных исходов не отличалась. Однако через 6 месяцев 45 % пациентов первой группы, 52 % второй группы и 65 % из группы плацебо-контроля скончались или были признаны инвалидами. Эффективность надропарина оказалась достоверной и зависела от дозы препарата ($p = 0,005$). Полученные результаты также говорят в пользу успеха использования НМГ, в частности



Пусть пациенты почувствуют разницу

Простота. Надежность. Эффективность.

ФРАКСИПАРИН
Надропарин кальций
Р-р для п/к введения 9500 МЕ анти-Ха/мл

ПОКАЗАНИЯ
Профилактика тромбообразования при хирургических и ортопедических вмешательствах; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации; профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии); лечение тромбоэмболий; лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ
Наиболее частые побочные эффекты — образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. В некоторых случаях наблюдается появление плотных узелков, не означающих инкапсулирование гепарина, которые исчезают через несколько дней.
Большие дозы препарата могут провоцировать кровотечения различных локализаций, чаще у пациентов с другими факторами риска, и легкую тромбоцитопению (тип II), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). Некроз кожи (обычно в месте введения) и аллергические реакции возникают очень редко. В таких случаях лечение

следует немедленно отменить. Сообщалось о нескольких случаях анафилактических реакций и иммунной тромбоцитопении (тип II), сочетающейся с артериальным и/или венозным тромбозом или тромбоэмболией. Крайне редко отмечались эозинофилия (обратимая после отмены препарата), гиперкалиемия (особенно у пациентов в группе риска — см. раздел «Особые указания» в инструкции по применению), приапизм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата;
- Тромбоцитопения при применении надропарина в анамнезе;
- Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС — синдрома, не вызванного гепарином;
- Органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки);
- Внутримозговые кровоизлияния;
- Острый септический эндокардит;
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих лечение тромбоэмболий, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без патологического зубца Q.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Подкожно (за исключением применения в процессе гемодиализа). Не вводить внутримышечно!
Профилактика тромбоэмболии

Общая хирургия

Рекомендованная доза Фраксипарина составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно, за 2–4 часа до операции, затем Фраксипарин вводят один раз в день. Лечение продолжают в течение не менее 7 дней и в течение периода риска тромбообразования, до перевода пациента на амбулаторный режим.

Ортопедические операции

Фраксипарин назначают подкожно, дозировка зависит от массы тела больного; начальная доза вводится из расчета 38 анти-Ха МЕ/кг веса, она может быть увеличена до 50 % на 4-й послеоперационный день. Начальная доза назначается за 12 часов до операции, вторая доза — через 12 часов после окончания операции. Далее Фраксипарин продолжают применять один раз в сутки в течение периода риска тромбообразования до перевода пациента на амбулаторный режим. Минимальный срок терапии составляет 10 дней. Нехирургические пациенты с высоким риском тромбообразования Фраксипарин назначается подкожно один раз в сутки в дозе 0,4 мл (3800 МЕ) пациентам с массой тела не более 70 кг и 0,6 мл (5700 МЕ) — с массой тела более 70 кг. Фраксипарин применяют в течение всего периода риска тромбообразования.

Разделы: Профилактика во время гемодиализа и гемофильтрации, Лечение тромбозов и тромбоэмболий, Лечение нестабильной стенокардии / инфаркта миокарда без изменения зубца Q, Передозировка, Применение во время беременности и лактации, Взаимодействие с другими лекарственными средствами — см. в инструкции по применению препарата.



За дополнительной информацией обращайтесь:
121614, Москва, ул. Крылатская, 17, стр. 3,
тел. (495) 777 8900, факс (495) 777 8901

Фраксипарин®

надропарин

Регистрационное удостоверение: П №015872/01 от 02.08.2004

надропарина, при ишемическом инсульте, особенно с целью улучшения отдаленных результатов комплексной терапии [21].

НМГ применяются у больных на гемодиализе. Так, показано, что надропарин в однократной дозе 10 000 анти-Ха IU в начале сеанса достоверно тормозит образование фибрина в экстракорпоральном контуре [22]. Препарат эффективнее, чем гепарин, предупреждает тромбообразование, при этом являясь более безопасным средством у больных с повышенным риском кровотечений и низким кровотоком в экстракорпоральном контуре [23].

НМГ наряду с НФГ применяются у беременных женщин с искусственными клапанами сердца, венозными тромбоэмболиями в анамнезе, антифосфолипидным синдромом, поскольку они не проходят через гематоплацентарный барьер. Следует помнить, что если в большинстве случаев лечение НМГ не требует жесткого контроля фармакотерапии, то ввиду изменения фармакокинетики препаратов при беременности в этой группе пациентов необходим пристальный контроль коагулограмм [24]. Известно, что надропарин в дозе 0,1 мл/10 кг однократно в сутки эффективен для профилактики тромбозов у беременных женщин с протезированными клапанами сердца. Препарат также может быть использован в комплексной терапии задержки развития плода (нормализация кровотока через плаценту), для уменьшения риска преждевременных родов при антифосфолипидном синдроме и герпетической инфекции [25]. Доказательная база в пользу рациональности применения НМГ в акушерской практике требует расширения и представляется сегодня довольно перспективной и необходимой ввиду роста числа беременных, которым показаны антикоагулянты [26, 27].

НМГ, таким образом, в большинстве случаев не уступают по эффективности НФГ, однако превосходят его в плане безопасности. Последний аспект особенно важен, поскольку гепаринотерапия требует постоянного лабораторного контроля, который на практике зачастую не проводится. Простота применения и минимальный риск осложнений являются теми качествами, на основании которых НМГ, по возможности, становятся достойной альтернативой обычному гепарину.

Литература

1. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О., Гогин Е.Е. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2004. 972 с.
2. Shafiq N., Malhotra S., Pandhi P. et al. A Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness and Effect on PAI-1 Levels of the Three Low-Molecular-Weight Heparins – Enoxaparin, Nadroparin and Dalteparin. The ESCAPE-END Study // Pharmacology. 2006 Oct 20;78(3):136–143.
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство Бинном – СПб.: Невский Диалект, 2002. 926 с.
4. Frydman A. Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans // Haemostasis. 1996;26 Suppl 2:24–38.
5. Моисеев В.С. Низкомолекулярные гепарины // Клин. фармакол. тер. 2000. 9. № 1. С. 72–79.
6. Zidane M., van Hulsteijn L.H., Brenninkmeijer B.J., Huisman M.V. Out of hospital treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with acute deep-vein thrombosis: a prospective study in daily practice // Haematologica. 2006 Aug;91(8):1052–8.
7. Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review // Curr Opin Pulm Med. 2005 Sep;11(5):392–7.
8. Hiller E. Cancer and thrombosis: managing the risks and approaches to thromboprophylaxis // Onkologie. 2006 Oct;29(10):474–8.

Информация о препарате

ФРАКСИПАРИН (GlaxoSmithKline)

Надропарин кальций

Раствор для п/к введения 9500 МЕ анти-Ха/мл

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика тромбообразования при хирургических и ортопедических вмешательствах; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации; профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии); лечение тромбоэмболий; лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Наиболее частые побочные эффекты – образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. В некоторых случаях наблюдается появление плотных узелков, не означающих инкапсулирование гепарина, которые исчезают через несколько дней.

Большие дозы препарата могут провоцировать кровотечения различных локализаций, чаще у пациентов с другими факторами риска, и легкую тромбоцитопению (тип I), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). Некроз кожи (обычно в месте введения) и аллергические реакции возникают очень редко. В таких случаях лечение следует немедленно отменить.

Сообщалось о нескольких случаях анафилактических реакций и иммунной тромбоцитопении (тип II), сочетающейся с артериальным и/или венозным тромбозом или тромбоэмболией.

Крайне редко отмечались эозинофилия (обратимая после отмены препарата), гиперкалиемия (особенно у пациентов в группе риска – см. раздел «Особые указания» в инструкции по применению), приапизм.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Подкожно (за исключением применения в процессе гемодиализа). Не вводить внутримышечно!

Профилактика тромбоэмболии

Общая хирургия

Рекомендованная доза Фраксипарина составляет 0,3 мл (2,850 анти-Ха МЕ) подкожно, за 2–4 часа до операции, затем Фраксипарин вводят один раз в день. Лечение продолжают в течение не менее 7 дней и в течение периода риска тромбообразования, до перевода пациента на амбулаторный режим.

Ортопедические операции

Фраксипарин назначают подкожно, дозировка зависит от массы тела больного; начальная доза вводится из расчета 38 анти-Ха МЕ/кг веса, она может быть увеличена до 50 % на 4-й послеоперационный день. Начальная доза назначается за 12 часов до операции, вторая доза – через 12 часов после окончания операции. Далее Фраксипарин продолжают применять один раз в сутки в течение периода риска тромбообразования до перевода пациента на амбулаторный режим. Минимальный срок терапии составляет 10 дней.

Нехирургические пациенты с высоким риском тромбообразования

Фраксипарин назначается подкожно один раз в сутки в дозе 0,4 мл (3800 МЕ) пациентам с массой тела не более 70 кг и 0,6 мл (5700 МЕ) – с массой тела более 70 кг. Фраксипарин применяют в течение всего периода риска тромбообразования.

Разделы: Профилактика во время гемодиализа и гемофильтрации, Лечение тромбозов и тромбоэмболий, Лечение нестабильной стенокардии / инфаркта миокарда без изменения зубца Q, Передозировка, Применение во время беременности и лактации, Взаимодействие с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

За дополнительной информацией обращаться в компанию GlaxoSmithKline по адресу:

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3.

Телефон: (495) 777 89 00

9. Simonneau G., Laporte S., Mismetti P. et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer // *J Thromb Haemost.* 2006 Aug;4(8):1693–700.
10. Haas S. Prevention of venous thromboembolism: recommendations based on the International Consensus and the American College of Chest Physicians Sixth Consensus Conference on Antithrombotic Therapy // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001 Jul;7(3):171–7.
11. Imperiale T.F., Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement // *AMA*, Jun 1994; 271: 1780–1785.
12. Haentjens P. Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low molecular weight heparin (nadroparin calcium) // *Injury.* 1996 Jul;27(6):385–90.
13. Lopez-Beret P., Orgaz A., Fontcuberta J. et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis // *J Vasc Surg.* 2001 Jan;33(1):77–90.
14. Prandoni P., Tormene D., Pesavento R. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial // *J Thromb Haemost.* 2005 Jun;3(6):1152–7.
15. Cohen M. The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes // *J Am Coll Cardiol.* 2003 Feb 19;41(4 Suppl S):55S–61S.
16. Gurfinkel E.P., Manos E.J., Mejail R.J. et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia // *J Am Coll Cardiol.* 1995 Aug;26(2):313–8.
17. Wong G.C., Giugliano R.P., Antman E.M. Use of Low-Molecular-Weight Heparins in the Management of Acute Coronary Artery Syndromes and Percutaneous Coronary Intervention // *JAMA*, Jan 2003; 289: 331–342.
18. Kaul S., Shah P.K. Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin? // *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jun;35(7):1699–712.
19. Sabatine M.S., Morrow D.A., Montalescot G. et al. Angiographic and Clinical Outcomes in Patients Receiving Low-Molecular-Weight Heparin Versus Unfractionated Heparin in ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. *Circulation.* Dec. 20, 2005;112:3846–3854.
20. Kay R., Wong K.S., Woo J. Pilot study of low-molecular-weight heparin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke.* 1994 Mar;25(3):684–5.
21. Kay R., Wong K.S., Yu Y.L. et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke // *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1588–93.
22. Moriniere P., Dieval J., Bayrou B. et al. Low-molecular-weight heparin Fraxiparin in chronic hemodialysis. A dose-finding study // *Blood Purif.* 1989;7(6):301–8.
23. Barata J.D., Oliveira C., Bruges M. et al. Prevention of thrombogenesis in the extracorporeal circuit of hemodialysis with a low molecular heparin: standardization of the dosage with a better hemorrhagic risk/effectiveness ratio // *Acta Med Port.* 1992 Feb;5(2):65–70.
24. Casele H.L. The use of unfractionated heparin and low molecular weight heparins in pregnancy // *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Dec;49(4):895–905.
25. Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Dolgushina N.V. Use of the low-molecular-weight heparin nadroparin during pregnancy. A review // *Curr Med Res Opin.* 2003;19(1):4–12.
26. Arnaout M.S., Kazma H., Khalil A. et al. Is there a safe anticoagulation protocol for pregnant women with prosthetic valves? // *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1998;25(3):101–4.
27. Ruffatti A., Favaro M., Tonello M. et al. Efficacy and safety of nadroparin in the treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study // *Lupus.* 2005;14(2):120–8.

Разработка вакцин против вируса простого герпеса

Разработка вакцины против вируса простого герпеса (ВПГ) может привести к снижению риска инфицирования, уменьшению тяжести заболевания и числа случаев инфекции у новорождённых. Применение данной вакцины может также снизить передачу ВИЧ, который эпидемиологически связан с ВПГ. В настоящее время идёт разработка целого ряда вакцин против вируса простого герпеса (инактивированные вирусные частицы, вирусная ДНК, субъединичные вакцины, аттенуированные векторы), и компании Chiron и GlaxoSmithKline уже довели свои препараты до этапа клинических исследований.

Вакцина компании Chiron, направленная против вируса простого герпеса 2 типа, включала гликопротеиды gD2 и gB2 (gB2/gD2) в сочетании с эмульсией нового адъюванта MF59. В исследовании с разнополюми парами не было найдено статистически значимого защитного действия. Хотя среди женщин отмечалась тенденция к проявлению защитного действия, среди мужчин подобно-го не отмечалось, и разработка была прекращена. Причиной отсутствия защитного эффекта у вак-

цины, разработанной Chiron, мог явиться входивший в её состав адъювант.

Вакцина компании GlaxoSmithKline, содержащая 20 мг gD2 и алюминиевого адъюванта, исследовалась на 3300 разнополых парах, за которыми проводилось наблюдение в течение 19 месяцев. Вакцина обеспечивала снижение частоты клинически выраженной инфекции, вызванной ВПГ-2, на 73–74 % и снижение риска инфицирования ВПГ-2 на 38–42 % среди женщин, не имеющих антител против ВПГ-1 и ВПГ-2 (только 10 % популяции). Защитного действия среди женщин, уже имевших антитела до вакцинации, не было. Защитного эффекта среди мужчин не отмечено, независимо от серологического статуса. У женщин чаще отмечались нежелательные лекарственные реакции.

В третьем исследовании разработанной GlaxoSmithKline вакцины, начатое в 2003 г. В Национальном институте здоровья (National Institutes of Health), до 2007 г. планируется включить 7500 серонегативных женщин. В настоящее время включено 6200 женщин в возрасте 18–30 лет.

Stanberry L.R.
Clinical trials of prophylactic and therapeutic
herpes simplex virus vaccines.
Herpes 2004; 11(suppl 3): 161A–169A