

Сравнительная лабораторная эффективность низкомолекулярных гепаринов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Р.М. Линчак*, В.С. Попов, К.Ф. Ким

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова. Москва, Россия

Comparative laboratory effectiveness of low molecular weight heparins in patients with acute coronary syndrome and no ST segment elevation

R.M. Linchak*, V.S. Popov, K.F. Kim

N.I. Pirogov National Medico-Surgical Centre. Moscow, Russia

Цель. Изучить сравнительную анти-Ха активность плазмы у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST (ОКС↓ST), леченных эноксапарином, надропарином или дальтепарином.

Материал и методы. Обследованы 90 пациентов с ОКС↓ST, разделенных на группы (гр.) по 30 больных по приему изучаемых низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Пациенты были сопоставимыми по возрасту, полу, индексу массы тела и величине клиренса креатинина. Определение активности ингибирования Ха фактора проводилось пациентам при поступлении и через 6 ч после первой инъекции НМГ.

Результаты. Во всех гр. через 6 ч от введения первой дозы НМГ отмечалось достоверное увеличение анти-Ха активности. Динамика этого показателя в гр. эноксапарина составила $0,73 \pm 0,11$ МЕ/мл к концу периода наблюдения при исходных значениях $0,07 \pm 0,05$ МЕ/мл, в гр. дальтепарина — $0,52 \pm 0,12$ МЕ/мл и $0,05 \pm 0,03$ МЕ/мл, надропарина — $0,61 \pm 0,10$ МЕ/мл и $0,06 \pm 0,05$ МЕ/мл, соответственно. Доля лиц, у которых был достигнут терапевтический уровень анти-Ха активности ($\geq 0,6$ МЕ/мл), оказался максимальным в гр. эноксапарина (93 %), что достоверно выше, чем в гр. дальтепарина (63 %) и надропарина (77 %).

Заключение. Применение эноксапарина, дальтепарина и надропарина у больных с ОКС↓ST сопровождается достоверным увеличением анти-Ха активности плазмы во всех гр., однако терапевтический уровень этого показателя наиболее часто достигается при использовании эноксапарина.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, эноксапарин, дальтепарин, надропарин, анти-Ха-активность.

Aim. To compare anti-Xa plasma activity levels in patients with acute coronary syndrome (ACS) and no ST segment elevation (non-STE ACS), receiving enoxaparin, nadroparin, or dalteparin.

Material and methods. In total, 90 patients with non-STE ACS were divided into three groups (n=30 in each group), by the type of low molecular weight heparin (LMWH) administered. All groups were comparable by age and gender structure, body mass index, and creatinine clearance levels. Anti-Xa activity was measured at admission and 6 hours after the first LMWH injection.

Results. In all groups, anti-Xa activity was significantly increased at 6 hours after the first LMWH injection. At the end of the follow-up period, the change in this parameter was $0,73 \pm 0,11$ IU/ml, with baseline level of $0,07 \pm 0,05$ IU/ml, in the enoxaparin group. In the dalteparin group, the respective values were $0,52 \pm 0,12$ and $0,05 \pm 0,03$ IU/ml, and in the nadroparin group, they were $0,61 \pm 0,10$ and $0,06 \pm 0,05$ IU/ml, respectively. The percentage of patients with achieved therapeutic anti-Xa activity ($\geq 0,6$ IU/ml) was maximal in the enoxaparin group (93%), being significantly higher than in the dalteparin and nadroparin groups (63% and 77%, respectively).

Conclusion. Enoxaparin, dalteparin, and nadroparin therapy in non-STE ACS patients was associated with significantly increased plasma anti-Xa activity. However, the percentage of the patients with achieved therapeutic levels of anti-Xa activity was maximal in the enoxaparin group.

Key words: Acute coronary syndrome, enoxaparin, dalteparin, nadroparin, anti-Xa activity.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: ruslanlinchak@mail.ru

[Линчак Р.М. (*контактное лицо) — главный кардиолог, профессор кафедры внутренних болезней, Попов В.С. — кардиолог палаты интенсивной терапии кардиологического отделения, Ким К.Ф. — заведующая экспресс-лабораторией].

В течение ряда лет заболевания сердца и сосудов (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции в списке причин, приводящих к инвалидизации и смертности населения страны. В России от ССЗ ежегодно умирает > 1 млн. человек (700 случаев на 100 тыс. населения), что превышает аналогичные показатели стран Западной Европы и Северной Америки. Наибольшее количество смертей связано с ишемической болезнью сердца (ИБС) — до 51 % [1]. Вместе с тем, существуют вполне оправданные опасения, что официальная статистика явно недооценивает частоту инфарктов миокарда (ИМ) как основной причины смертности, особенно вне стационара за период 1991–2000 гг. в г. Москве ИМ не был диагностирован в 52 % случаев [3].

В настоящее время убедительно продемонстрировано, что в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) ключевая роль принадлежит не столько степени (ст.) сужения коронарной артерии (КА), сколько тромбозу изъязвленной атеросклеротической бляшки (АБ) [4–6]. Понимание этого механизма предопределило значимость антитромботических препаратов в лечении больных с ОКС. Одной из основных групп (гр.), используемых сегодня с этой целью, являются антикоагулянты. Исторически первым таким препаратом, примененным у пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и ИМ, стал нефракционированный гепарин (НФГ). Мета-анализ 7 исследований продемонстрировал способность НФГ на 45 % уменьшать риск развития смерти и ИМ у больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКС↓ST) по сравнению с плацебо [7].

Появление на фармакологическом рынке низкомолекулярных гепаринов (НМГ) поставило вопрос об их сравнительной активности и безопасности с НФГ, в т.ч. при ОКС. Есть данные [8], свидетельствующие о преимуществах НМГ эноксапарина перед НФГ по влиянию на смерть и ИМ в первые 30 сут. болезни. Исследования других НМГ (далтепарина и надропарина) продемонстрировали эффективность, сходную с таковой у НФГ [6]. Следует признать, что использовать НМГ на практике значительно удобнее из-за простоты введения и отсутствия необходимости в постоянном лабораторном контроле. Исключение составляют лишь пациенты с выраженным ожирением (Ож) и хронической почечной недостаточностью (ХПН), эффективность антикоагулянтной терапии у которых рекомендовано оценивать по анти-Ха активности.

Вместе с тем в последнее время все чаще высказывается мнение о том, что показания для лабораторного мониторинга, а, следовательно, и коррекции терапии НМГ, должны быть существенно расширены, что, в первую очередь, обусловлено высокой частотой назначения неадекватных дозировок препаратов [9,10]. С другой стороны вполне логич-

ным представляется вопрос о сравнительной лабораторной эффективности различных НМГ при условии их применения в дозировках, рекомендованных в руководствах.

В связи с этим, целью настоящего исследования стало изучение анти-Ха активности плазмы у больных с ОКС↓ST при использовании эноксапарина, надропарина и далтепарина.

Материал и методы

В исследование были включены 90 пациентов с диагнозом ОКС↓ST, разделенных на равные гр. по 30 больных по приему соответственно эноксапарина, надропарина и далтепарина (таблица 1). Гр. были сопоставимыми по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ) и величине клиренса креатинина (ККр), рассчитанному по формуле Кокрофта-Гаулта. В исследование не включали пациентов со сниженной функций почек и Ож > 2 ст.

Всем пациентам проводилась комплексная терапия по стандартам ведения ОКС↓ST: НМГ, аспирин, клопидогрел, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или ангиотензиновых рецепторов 2 типа, статины. НМГ вводили в дозах, рекомендованных экспертами отечественных и международных кардиологических сообществ [6,11,12] из расчета на МТ: эноксапарин — подкожно (п/к) 1 мг/кг каждые 12 ч, далтепарин — п/к 120 МЕ/кг (максимально 10 000 МЕ) каждые 12 ч, надропарин — внутривенно (в/в) струйно болюс 86 МЕ/кг, далее п/к 86 МЕ/кг каждые 12 ч.

Лабораторная диагностика проведена на аппаратуре фирмы Roche серии Diagnostik прибором STA Compact. В качестве метода определения анти-Ха активности использовался кинетический, основанный на способности гепарина в присутствии антитромбина III ингибировать действие сериновых протеаз гемостаза крови, в частности фактора Ха. Определение активности ингибирования Ха фактора проводилось пациентам при поступлении (за 30 мин до введения первой дозы НМГ) и через 6 ч после первой инъекции НМГ согласно существующих рекомендаций [13]. Терапевтическим уровнем гипокоагуляции принято значение анти-Ха активности 0,6 — 1,0 МЕ/мл [6]. Помимо динамики средних значений этого показателя в каждой гр. пациентов проанализированы доли лиц, достигших минимально рекомендованного уровня анти-Ха активности плазмы $\geq 0,6$ МЕ/мл.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ “Statistika for Windows” версия 6.0. Для оценки полученных результатов использован t-критерий Стьюдента, различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Количественные переменные описывались средним арифметическим значением и стандартным отклонением от среднего арифметического значения ($M \pm \delta$).

Результаты

Результаты исследования свидетельствовали об отсутствии достоверных различий исходных уровней анти-Ха активности в гр. эноксапарина, далтепарина и надропарина ($p > 0,05$). Через 6 ч от введения первой дозы НМГ отмечалось достоверное увеличение анти-Ха активности во всех обследованных гр. пациентов (таблица 2). В гр. эноксапарина к

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов с ОКС↓ST

Показатели	Препарат		
	Эноксапарин	Дальтепарин	Надропарин
Возраст, годы	56,2±8,2	53,4±6,8	59,2±8,0
Мужчины/Женщины	15/15	12/18	11/19
ИМТ, кг/м ²	27,7±4,2	26,9±5,7	30,3±5,1
ККр, мл/мин.	84,3±14,8	97,5±18,4	81,8±11,2

Таблица 2

Динамика изменения анти-Ха активности плазмы через 6 ч после введения первой дозы НМГ

Препарат	До лечения	Через 6 ч от начала лечения	p
Эноксапарин	0,07±0,05	0,73±0,11	<0,05
Дальтепарин	0,05±0,03	0,52±0,12	<0,05
Надропарин	0,06±0,05	0,61±0,10	<0,05

к концу периода наблюдения этот показатель был равен 0,73±0,11 МЕ/мл при исходных значениях 0,07±0,05 МЕ/мл (p<0,05), в гр. дальтепарина – 0,52±0,12 МЕ/мл при исходном уровне 0,05±0,03 МЕ/мл (p<0,05), надропарина – 0,61±0,10 МЕ/мл; 0,06±0,05 МЕ/мл, соответственно (p<0,05).

При сопоставлении доли лиц с достигнутым минимальным целевым уровнем анти-Ха активности плазмы (≥ 0,6 МЕ/мл) установлено, что не всем пациентам в каждой гр. удалось достичь этого показателя (рисунок 1). Наибольший процент больных с ОКС↓ST, у которых фиксировался уровень анти-Ха активности ≥ 0,6 МЕ/мл, был в гр. эноксапарина (93%), и он оказался достоверно большим, чем в гр. дальтепарина – 63% (p<0,05) и надропарина – 77% (p<0,05). Различия этого показателя в двух последних гр. признаны статистически незначимыми (p>0,05).

Обсуждение

Понимание ведущей роли атеротромбоза в патогенезе ОКС определило необходимость и значимость применения в подобных случаях анти тромботических препаратов, в частности НФГ и НМГ.

В крупных, рандомизированных исследованиях различные НМГ продемонстрировали различную способность по влиянию на смерть, ИМ и рецидив ишемии по сравнению с НФГ.

В исследовании FRIC (Fragmin In unstable Coronary artery disease), в котором принимали участие 1482 пациента с ОКС↓ST, дальтепарин оказался сопоставимым по эффективности с НФГ [14]. Сходную с НФГ эффективность по влиянию на смерть, ИМ, рецидив ишемии продемонстрировал другой НМГ надропарин в исследовании FRAXIS (FRAXiparine in Ischemic Syndrome) [15]. В то же время, по данным мета-анализа 6 исследований [8] с общим количеством пациентов 21945, эноксапарин оказался достоверно эффективнее НФГ у этой категории больных – снижение относительного риска на 9% (p<0,05).

Анализ этих данных закономерно рождает вопрос, за счет чего достигаются такие различия в клинической эффективности различных НМГ. По-видимому, первым шагом на пути к ответу следует признать сравнительную оценку лабораторной эффективности анализируемых препаратов.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что уже через 6 ч после введения

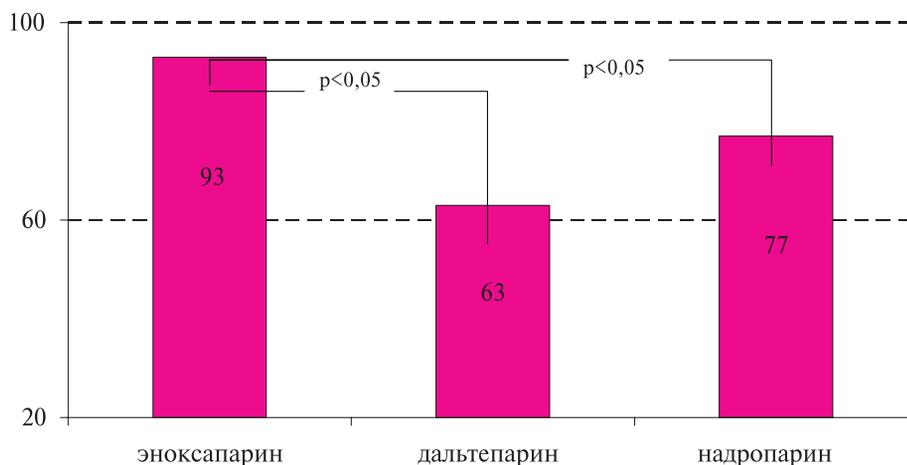


Рис. 1 Доля лиц с достигнутым минимальным целевым показателем анти-Ха активности (≥ 0,6 МЕ/мл) в зависимости от применяемого НМГ.

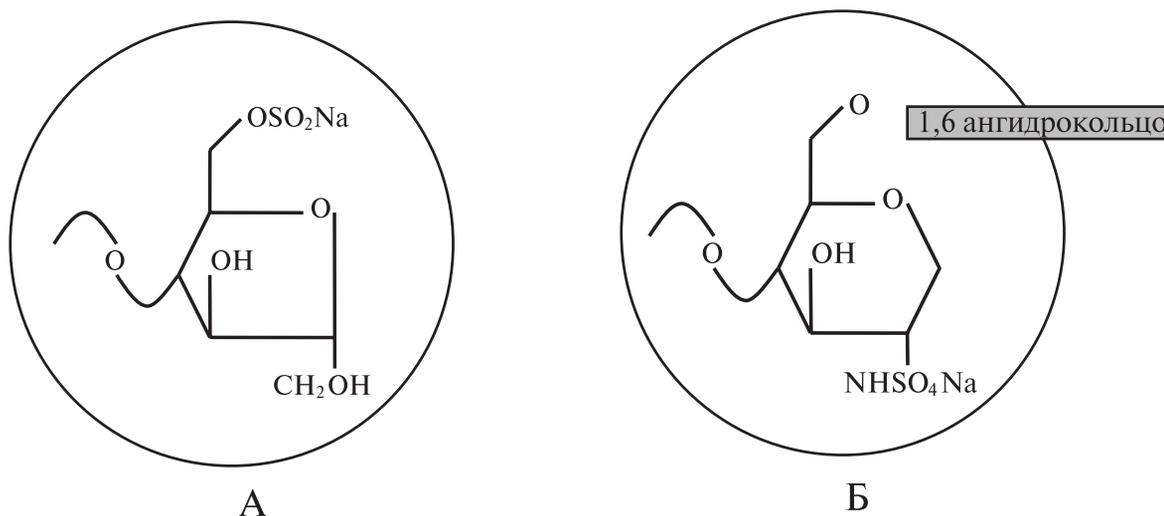


Рис. 2 Фрагмент молекулярного строения надропарина и дальтепарина (А) и эноксапарина (Б).

первой дозы НМГ во всех гр. обследованных пациентов наблюдается достоверное увеличение анти-Ха активности по сравнению с исходными значениями. Однако доля лиц, достигших минимального целевого уровня этого показателя ($\geq 0,6$ МЕ/мл) оказалась наибольшей в гр. эноксапарина, и она достоверно превышала таковые в гр. дальтепарина и надропарина.

Эти данные, с одной стороны, могут свидетельствовать о некоторой большей лабораторной активности при ОКС \downarrow ST эноксапарина по сравнению с другими наиболее распространенными в России НМГ, а с другой стороны, о том, что даже в случае адекватного (согласно рекомендациям) режима дозирования различных НМГ существуют лица, у которых целевой уровень анти-Ха активности не достигается.

Следует также отметить, что рекомендуемый в руководстве [6] терапевтический диапазон анти-Ха активности, равный 0,6 — 1,0 МЕ/мл, был в основном, получен в исследованиях по лечению венозных тромбозов, а не ОКС \downarrow ST.

Литературных данных, касающихся лабораторной активности различных НМГ, не так много, и большинство подобных работ относится к применению этих препаратов для профилактики венозных эмболий.

Гр. исследователей [16] изучили анти-Ха активность плазмы у больных с ОКС, часть из которых получили эноксапарин ($n=18$), а другая ($n=20$) — надропарин в стандартных дозах. Авторы установили, что величина анализируемого показателя была достоверно большей в гр. эноксапарина — $0,65 \pm 0,05$ МЕ/мл vs $0,30 \pm 0,03$ МЕ/мл ($p < 0,001$). Было показано, что терапевтическая цель (0,5-0,8 МЕ/мл) была достигнута только в 66,7 % случаев у лиц, получивших эноксапарин, и лишь в 10 % — в гр. надропарина. Эти данные одинаковы с теми, что

получены в настоящем исследовании. Однако обращает на себя внимание крайне низкий процент достижения целевых уровней анти-Ха активности плазмы в исследовании. Одним из возможных объяснений является то, что оценка анализируемого показателя проводилась только через 3 ч после инъекции препарата п/к. Количество пациентов, включенных в исследование, было небольшим, что могло сказаться на статистических данных.

Проведено сравнительное исследование, целью которого была оценка фармакокинетики и биодоступности 3 наиболее продаваемых НМГ — эноксапарина, дальтепарина и надропарина [17]. В исследовании приняли участие 20 молодых добровольцев, которым выполнялась однократная п/к инъекция в дозах, рекомендованных для профилактики тромбоза глубоких вен: дальтепарин 2500 МЕ, надропарин 7500 МЕ, эноксапарин 20 мг и эноксапарин 40 мг. Контролировали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, анти-Па и анти-Ха активность. В результате исследования авторами установлено, что эноксапарин обладает наибольшей анти-Ха активностью, в 1,48 раза превышающей таковую у надропарина и в 2,28 раза — у дальтепарина. Величина анализируемого показателя в гр. надропарина оказалась в 1,54 раза больше, чем у лиц, получивших дальтепарин.

Приведены данные [18] по изучению в течение 6 мес. некоторых параметров коагулограммы у больных с терминальной ПН, находящихся на гемодиализе. В плазме крови оценивали ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ), фактор роста тромбоцитов АВ (ФРТ-АВ) и фрагмент претромбина 1+2 (ФП 1+2). Авторами установлено, что во всех гр. обследованных пациентов наблюдалось достоверное повышение уровня ИПТФ, оно носило четкий дозозависимый

эффект, однако сопровождалось снижением ФП 1+2 только в гр. эноксапарина, что позволило сделать вывод о его большей лабораторной эффективности.

Известно, что активность анти-Ха активности плазмы значительно снижается у больных в критическом состоянии по сравнению с пациентами со стабильной гемодинамикой при введении сопоставимых доз эноксапарина [19] и надропарина [20].

Результаты, полученные у пациентов с ОКС, как и выше представленных исследований других авторов, изучавших пациентов с ОКС и другие категории больных, свидетельствуют о различной способности изучаемых НМГ подавлять активность Ха фактора плазмы. Логично предположить, что вторым шагом в поиске причин для объяснения этого факта должна стать оценка особенностей строения и фармакодинамики каждого из препаратов.

Установлено, что все НМГ обладают различной биодоступностью. Самый высокий показатель — у эноксапарина (>95 %), чуть ниже — у надропарина (90 %), тогда как самое низкое значение — у дальтепарина (50 %) [21]. В международных исследованиях эноксапарин продемонстрировал наибольшую стабильность вне зависимости от возрастной категории больных, у него установлены наименьшее время достижения максимальной анти-Ха активности (2,35 ч) и наиболее длительный период полувыведения (4,3 ч), чем у других НМГ [22]. У надропарина период полувыведения составляет 3,7 ч, а время достижения максимальной анти-Ха активности — 3, 62 ч, у дальтепарина — 2,8 ч и 2, 82 ч, соответственно.

Вероятно, что подобные различия в фармакодинамике могут объясняться различиями в хими-

ческой структуре препаратов (рисунок 2). Известно, что надропарин и дальтепарин синтезируются в результате гидролиза гепарина с азотистой кислотой в различных режимах [22,23]. Эноксапарин получают из гепарина слизистой оболочки кишечника свиньи путем контролируемой химической β-элиминации его бензилового эфира. В отличие от первых двух НМГ, он содержит 1,6-ангидрильное кольцо в конце олигосахаридной цепочки с 6-О-сульфогруппами, что, по-видимому, и обеспечивает наибольший аффинитет к протромбиназному комплексу, в состав которого входит Ха-фактор [24].

По мнению некоторых авторов [25], наличие 1,6-ангидрильного кольца обеспечивает эноксапарину противовоспалительный эффект, а также его свойство уменьшать пролиферацию гладкомышечных клеток, модуляцию ангиогенеза, а также способность подавлять агрегацию тромбоцитов [26]. Не исключено, что выявленные в настоящем исследовании преимущества эноксапарина у больных с ОКС↓ST отчасти обусловлены именно этими свойствами.

Выводы

У пациентов с ОКС↓ST применение эноксапарина, дальтепарина и надропарина сопровождается достоверным увеличением анти-Ха активности плазмы.

Доля лиц, у которых на фоне применения рекомендуемых доз НМГ достигается минимальный целевой уровень антикоагуляции, максимальна в гр. эноксапарина (93 %), она достоверно превышает таковую в гр. дальтепарина (63 %) и надропарина (77 %).

Литература

1. Общая заболеваемость взрослого населения (18 лет и старше) по классам **болезней** за 2000-2004 гг. Российская Федерация. Министерство здравоохранения и социального развития РФ.
2. Чазов Е.И., Бойцов С.А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране. Кардиол вестник 2009; 1 (4): 5-10.
3. Зайратьянц О.В. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991-2000). Арх патол 2002; Приложение.
4. Руда М.Я. О системе лечения больных с острым коронарным синдромом. Кардиол вестник 2006; 2(1): 5-10.
5. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2009; 120: 2271-306.
6. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology, 2007.
7. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. Lancet 2000; 355: 1936-42.
8. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a systematic overview. JAMA 2004; 292: 89-96.
9. Al-Sallami HS, Barras MA, Green B, Duffull SB. Routine Plasma Anti-Xa Monitoring is Required for Low-Molecular-Weight Heparins. Clin Pharmacokinet 2010; 49(9): 567-71.
10. Al-Sallami HS, Jordan S, Ferguson R, et al. Current enoxaparin dosing guidelines have dubious credibility. Ther Drug Monit 2010; 35: 24-9.
11. Рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без стойкой элевации сегмента ST. Всероссийское научное общество кардиологов 2006.
12. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction, 2007.
13. Вавилова Т.В. Антитромботическая терапия и методы ее лабораторного контроля. Клиническая лабораторная диагностика 2004; 12: 21-32.

14. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997; 96: 61-8.
15. The FRAX.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of 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 Ischemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20: 1553-62.
16. Ostadal P, Alan D, Vejvoda J, et al. Anti-Xa activity of enoxaparin and nadroparin in patients with acute coronary syndrome. *Exp Clin Cardiol* 2008; 13(4): 175-8.
17. Collignon F, Frydman A, Caplain H, et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins — dalteparin, enoxaparin, and nadroparin — administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost* 1995; 73(4): 630-40.
18. Naumnik B, Rydzewska-Rosolowska A, Mysliwiec M. Different Effects of Enoxaparin, Nadroparin, and Dalteparin on Plasma TFPI During Hemodialysis: A Prospective Crossover Randomized Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16 (5): 574-8.
19. Priglinger U, Delle Karth G, Geppert A, et al. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: Is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med* 2003; 31(5): 1405-9.
20. Dorffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002; 359 (9309): 849-50.
21. Linhardt RJ, Loganathan D, Al-Hakim A, et al. Oligosaccharide mapping of low molecular weight heparins: Structure and activity differences *J Med Chem* 1990; 33: 1639-45.
22. Jack Hirsh MD. *Low Molecular Weight Heparins*. Fourth Edition 2007.
23. Weitz J. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-98.
24. Linhardt R, Gunay N. Production and chemical processing of low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (Suppl. 3): 5-16.
25. Adiguzel C, Jeske W, Hoppensteadt D, et al. Structural and functional characterization of low-molecular-weight heparins: impact on the development of guidelines for generic products. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 137-44.
26. Jeske W, Walenga J, Hoppensteadt D, et al. Differentiating low-molecular weight heparins based on chemical, biological, and pharmacologic properties: implications for the development of generic versions of low-molecular-weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 74-85.

Поступила 14/12-2010