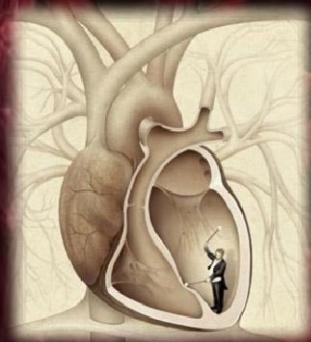


Беременность, искусственные клапаны и антикоагулянтная терапия – развивающийся поиск для безопасного и эффективного лечения



Е. М. Шифман

Искусственные клапаны сердца



Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



American
Heart
Association®

Prosthetic Heart Valves: Selection of the Optimal Prosthesis and Long-Term Management

Philippe Pibarot and Jean G. Dumesnil

Circulation. 2009;119:1034-1048

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

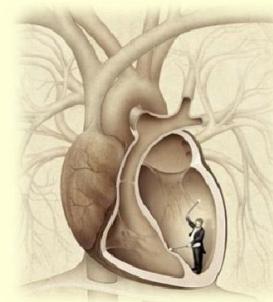
Copyright © 2009 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

Приблизительно **6000** женщин детородного возраста переносят операцию по установке искусственных клапанов сердца и нуждаются в пожизненной антикоагулянтной терапии для предупреждения тромбоэмбологических осложнений.

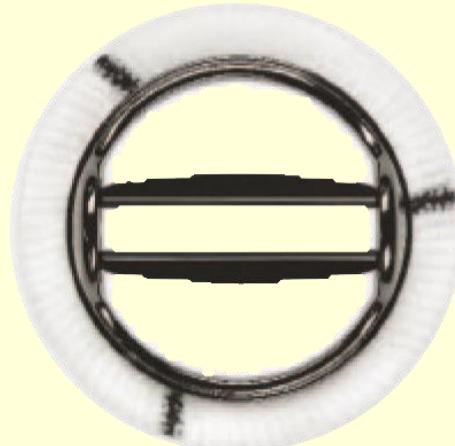
Pibarot & Dumensil. Circulation 2009; 119:1034

Искусственные клапаны сердца



Биопротезированные клапаны

Низкая частота тромбоэмболий.
Нет необходимости в приеме АК.
Уступает профиль гемодинамики.
Ограниченный срок эксплуатации.



Механические клапаны

Высокая частота тромбоэмболий.
Обязательный прием АК.
Улучшенная гемодинамика.
Длительный срок эксплуатации.

Изменения гомеостаза и системы коагуляции во время беременности



- Нормальная беременность сопровождается изменениями гомеостаза, приводящим к **состоянию гиперкоагуляции** для предупреждения возможного кровотечения или выкидыша.
- Эти изменения могут длиться **всю беременность и 6–8 недель после родов**.
- Приводят к **3–4 кратному** увеличению артериальной и **4–5 кратному** увеличению венозной тромбоэмболии.
- Беременность у женщин **с механическими искусственными клапанами сердца** несет высокий риск тромбоэмбологических осложнений и требует эффективной антикоагулянтной терапии.

Искусственные клапаны сердца и беременность



Наличие механического клапана само по себе противопоказание к беременности.

Идеально для пациентки с искусственным клапаном не беременеть.

Наша обычная практика убедить женщину с механическим искусственным клапаном не беременеть.

Если же они забеременели, предлагается прервать беременность.



T.Traill



A.H.James

Антикоагулянтная терапия у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца

Нефракционированный гепарин (НГ)

Нефракционированный гепарин

Рекомендации руководства

АСС/АНА 2008

- Продолженная в/в или п/к подобранная адекватная доза НГ между **6–12 нед.** женщинам, которым решено прекратить прием варфарина (C).
- Продолженная в/в или п/к подобранная доза НГ во время всей беременности после полного обследования (C).
- Продолженная в/в **2–3 нед.** перед плановым родоразрешением (C).

ESC 2011

- Подобранная доза НГ **после 36 нед.** и между **6–12 нед.**, когда доза варфарина более 50 мг/л (IIa), когда доза варфарина менее 50 мг/л (IIb).

АСС

- Подобранная доза НГ в течение всей беременности (Ia).
- Подобранная доза НГ **до 13 нед.** (IA).
- Мониторинг: доза, титров анналы до АЧТВ >2 x контроль.

Потенциальные причины низкой эффективности НГ

- Непредсказуемая биодоступность (изменчивое, не постоянное связывание с эндотелием, моноцитами и белками плазмы), приводящее к:
- большей интер- и интра- изменчивости.
- Короткий период полужизни (увеличенный почечный клиренс во время беременности) приводит к субтерапевтическим концентрациям.

Потенциальные причины низкой эффективности НГ

- Рекомендованные руководствами значения АЧТВ $>2.0\times$ контроль могут быть слишком низкими для пациентов с механическими клапанами сердца (установлены для профилактики тромбоза глубоких вен и эквивалентный $\sim0,4$ МЕ гепарин/мл)

Мониторинг НГ у беременных женщин с механическими клапанами сердца

Преимущества анти Ха

- Анти Ха не подвержен влиянию внешних факторов, демонстрирует меньшую вариабельность.
- Мониторирование НГ с анти-Ха приводит к ускоренному достижению терапевтических доз АК, более постоянным терапевтическим концентрациям и меньшему количеству лабораторных тестов, а так же меньшему числу смены доз.

Anticoagulation

Activated Partial Thromboplastin Time Versus Antifactor Xa Heparin Assay in Monitoring Unfractionated Heparin by Continuous Intravenous Infusion

David J Guervil, Amy F Rosenberg, Almut G Wintenster, Neil S Harris, Thomas E Johns, and Marc S Zumberg

BACKGROUND: Unfractionated heparin (UHF) has been the mainstay of intravenous anticoagulation for more than half a century. As a result, it has been extensively studied and is used in many indications, including treatment of venous thromboembolism (VTE). However, monitoring UHF has been problematic because of its unpredictable pharmacokinetic profile, which makes dose titration difficult. The activated partial thromboplastin time (aPTT) and anti-Xa heparin assay (anti-Xa HA), but both thrombin time (TT) and anti-Xa heparin assay (anti-Xa HAA), have struggled to overcome the challenge of maintaining a level of anticoagulation that prevents thrombus extension or recurrence, while avoiding the risk of bleeding.

RESULTS: One hundred patients receiving intravenous UHF for a variety of indications were monitored with aPTT, anti-Xa HA, TT, and anti-Xa HAA, as well as anti-Xa heparin assay (anti-Xa HAA), as a way to compare the anticoagulant activity of UHF, as well as the anticoagulant activity of anti-Xa HA.

In addition, a greater percentage of anti-Xa HA patients compared to aPTT patients made closer laboratory monitoring than did aPTT patients. The anti-Xa HAA laboratory parameters used to monitor UHF are the most rapid partial thromboplastin times (aPTT) and anti-Xa heparin assays (anti-Xa HAA) and are the most frequently used by physicians to monitor UHF.

CONCLUSION: Monitoring intravenous UHF infusions with the anti-Xa HA assay is more rapid, more accurate, and more reliable than the aPTT. Thus, anti-Xa HA is more accessible, easier to use, and less expensive. It is also more accurate, more accessible, easier of automation, and cost.^{1,2} Nevertheless, the test must first measure the anti-Xa heparin assay (anti-Xa HAA) to monitor UHF. This is limited to variation among the sensitivities of different aPTT reagents and test conditions to ensure that the correct intrinsic heparin activity^{3,4,5,6} is measured.

Thus, patients may need unnecessarily high or low heparin doses because of both physiologic and pathophysiologic influences on the aPTT. Although the anti-Xa heparin assay (HAA) provides its own limitations, it has demonstrated to be variability and is not influenced by as many extraneous factors compared with the aPTT and anti-Xa HAA. The anti-Xa heparin assay is a more rapid and accurate method for monitoring the heparin-antithrombin (Xa) complex to inhibit activated coagulation factor X. Since the anti-Xa HA measures the inhibition of a

Author information provided at end of test.

Published Online: 26 Jun 2011, www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=search&term=Guervil+D.J.+et+al.+Ann.+Pharmacotherapy+2011;+45:861

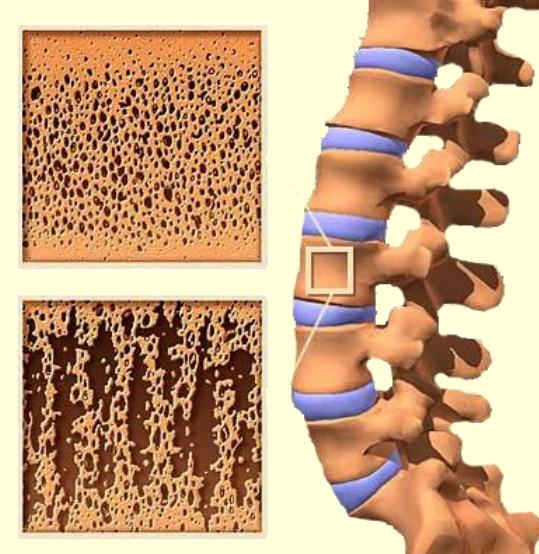
The Annals of Pharmacotherapy • 2011 July/August, Volume 45 • 861

Гепаринорезистентность во время беременности

- Гепаринорезистентность: при потребности **> 35.000** единиц НГ для достижения желаемого АЧТВ, которое притупляется, не смотря на терапевтическую дозу АК.
- Обычно связана с наличием гепарин-связывающих протеинов.
- Частая ситуация во время беременности вследствие значительного увеличения VIII фактора (до **104,2%**).

Гепарин-индуцированный остеопороз во время беременности

- Гепарин индуцирует множественные компрессионные переломы тел позвонков
 - (*Wise, Hall. 1980*)
- Большие дозы гепарина приводили к развитию остеопороза.
 - (*Griffiths 1984*)
- Гепарин приводит к развитию остеопороза во время беременности
 - (*Ziman 1986*)
- Гепарин приводит к остеопорозу
 - (*Barbour 1994*)



НГ для антикоагуляции у женщин с механическими искусственными клапанами сердца

Резюме

- Исследования у женщин с тромбогенными механическими клапанами сердца, преимущественно старого поколения, показали высокую частоту тромбоэмбологических осложнений, включая клапанный тромбоз и материнскую смертность.
- Мы располагаем малым количеством информации о безопасности НГ у беременных женщин с новым поколением механических клапанов сердца.
- Непрерывная в/в инфузия НГ обеспечивает более устойчивый эффект по сравнению с под кожным введением.

НГ для антикоагуляции у женщин с механическими искусственными клапанами сердца

Резюме

- Рекомендованное значение АЧТВ >2 х контроль во время беременности может быть неадекватным для пациенток с механическими клапанами сердца.
- Мониторинг НГ по активности анти-Ха более реалистичен, чем по АЧТВ.

USC протокол: в/в НФГ в последние 2 недели в дозе, приводящей к достижению значения анти-Ха $> 0,7$ МЕ/мл.

Антикоагулянтная терапия у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца

Оральные антикоагулянты

Варфарин

Рекомендации руководства

- **Варфарин весь период беременности:** АХА/ACC (C), ACCP (High risk, 2(C), ESC (>5 mg/d IIb, <5 mg/d IIa)
- **12–36 недель:** АХА/ACC(C), ACCP(1A), ESC (>5 mg/d IIa, <5 mg/d IIb)
- **Мониторинг:** МНО 2,5–3,5 (АХА/ACC)

Антикоагулянты для беременных женщин с механическими клапанами сердца

Варфарин

- В отличие от гепаринов, варфарин свободно проникает через плаценту и, таким образом, представляет риск для плода.
- Прием варфарина в сроке между **6–12 нед.** беременности может привести к варфариновой фетопатии.

Антикоагулянтная терапия для беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца

Варфариновая фетопатия

- Варфариновая эмбриопатия: Гипоплазия кости носа и точечная хондродисплазия.
- Множественные пороки развития ЦНС (**1%**) и потеря плода (во время беременности **> 30%**)

Варфариновая эмбриопатия



Точечная хондродисплазия, группа нарушений, характеризующаяся поражением эпифизов, что воздействует на рост длинных костей (плечи, бедра, пальцы) и может привести к обезображиванию суставов

Варфариновая эмбриопатия



Мальформация носа

Фетотоксичность при приеме варфарина

Варфарин 2–3 мг/д



Вдавленная спинка носа



Влияние доз варфарина на исход у матери и плода у беременных женщин с искусственными клапанами сердца

Доза варфарина у матери и исход у плода

	Группа 1 5 мг или меньше	Группа 2 5,1–7,4 мг	Группа 3 7,5 мг или больше	P
Доза варфарина матери (n)	n=28	n=21	n=13	
Средний вес плода при рождении (кг)	2,9±0,84	2,78±0,83	2,7±1,22	
Потеря беременности	9 (32%)	8 (38%)	6 (46%)	0,39
Выкидыши	8 (29%)	7 (33%)	6 (46%)	0,16
Мертворождение	1 (3,6%)	3 (14%)	5 (38,5%)	0,012
Среднее МНО	7,7	7,8	7,7	

Риск варфариновой эмбриопатии был 12% и присутствовал независимо от дозы варфарина, которую получала мать

* Выделенные показатели достоверны



Антикоагулянты у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца:

5-летний опыт в медицинском центре третьей ступени

- Ретроспективный обзор 56 пациенток с механическими искусственными клапанами сердца и АК.
- Рождены живыми 67%
- Выкидыши 20%.
- Замершая беременность 10%.
- Варфариновая эмбриопатия 8%
- Ранняя неонатальная смерть 0,4%.
- Клапанный тромбоз 8%
- Раневая гематома при КС 8%

216 CARDIOVASCULAR JOURNAL OF AFRICA - Vol 23, No 4, May 2012 CVJ AFRICA

An audit of pregnant women with prosthetic heart valves in a tertiary hospital in South Africa: a five-year experience

B MAZIBUKO, H RAMNARAIN, J MOODLEY

Abstract

Background: Cardiac disease in pregnancy is a common cause of maternal morbidity and mortality. A large proportion of patients with cardiac disease have prosthetic mechanical heart valve replacements, warranting prophylactic anticoagulation. To evaluate short-term outcomes of pregnancy in patients with prosthetic heart valves in a tertiary hospital in South Africa.

Method: A retrospective chart review was performed of 61 pregnant patients with prosthetic valve prostheses referred to a tertiary hospital over a period of 5 years. There were 46 first pregnancies (75%) and 15 second pregnancies (25%).

Results: Of 15 021 pregnant women with a diagnosis of cardiac disease had prosthetic heart valves. Fifty-nine had mechanical valves and were on prophylactic anticoagulation. Thirty-four (57%) had their valves replaced prior to pregnancy and two had bioprosthetic valves. There were forty-one (67%) live births, one (3%) early neonatal death and three (5%) stillbirths. Maternal complications included mitral valve thrombosis ($n = 4$), atrial fibrillation ($n = 8$), infective endocarditis ($n = 1$), deep vein thrombosis ($n = 1$), pulmonary embolism ($n = 1$), recurrent haemorrhage ($n = 1$) and varicella embryopathy ($n = 4$). Haemorrhagic complications occurred in five patients and required hospital admission.

Conclusion: Prophylactic anticoagulation with warfarin in patients with mechanical heart valve prostheses was associated with significant complications and maternal thromboembolic events, including significant foetal wastage in the first and early second trimesters of pregnancy. Health professionals managing pregnant women with prosthetic heart valves must consistently advise on family planning measures, adherence to anticoagulation regimes and consider the use of prophylactic anticoagulation regimens other than warfarin, particularly during the first trimester of pregnancy.

Keywords: prosthetic heart valves, anticoagulation, maternal and foetal outcome

Department of Obstetrics and Gynaecology, Nelson R Mandela School of Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa
B MAZIBUKO, MD
H RAMNARAIN, MD
Department of Cardiology and HIV Research Group, Nelson R Mandela School of Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa
J MOODLEY, MD, FRCR(KSA), FClinMed

Submitted: 21-11-09; accepted: 6-3-12
Cardiovasc J Afr 2012; 23(4): 216-220
DOI: 10.5001/CSA.2012.042

Women with mechanical prosthetic heart valves (MPHV) are at greater risk of developing complications than those with bioprosthetic valves. These complications include MPHV require lifelong anticoagulation to reduce the high risk of associated thrombo-embolic complications.¹ In addition, the high cost of warfarin and its associated side effects increase the risk of thrombo-embolic complications and results in a 35% functional deterioration of MPHV.² It is therefore not surprising that there has been a shift away from warfarin use in pregnancy, particularly in those requiring anticoagulation and thrombolysis in under-resourced countries.³

There are several alternative treatment options for patients with MPHV in pregnancy, including warfarin, unfractionated heparin (UH) or low-molecular-weight heparin (LMWH).⁴ These treatments are associated with different risks and complications, however, treatment with LMWH is more expensive, carries a higher risk of bleeding and has potential teratogenic effects.⁵ Warfarin usage in the first trimester of pregnancy, for example, is associated with high rates of congenital anomalies.⁶ Therefore, many authors suggest that warfarin be replaced by heparin, at least in the first trimester.⁷

The majority of treatment failures and mortality with the use of UH have also been reported.⁸ Low-molecular-weight or unfractionated heparin does not cross the placental barrier and is therefore considered safe for use in pregnancy.⁹ However, heparin anticoagulation may be preferred in pregnancy.¹⁰ Aspirin may be a safer alternative than UH. However, it is associated with a small increased risk of bleeding in the pregnant clinical trials.¹¹

The majority of pregnant patients with MPHV have been managed with warfarin, particularly in Africa. In Durban, a multidisciplinary team since 2007. It is therefore likely that a single approach to prophylactic anticoagulation was used at all sites. This paper, however, was therefore taken to conduct a retrospective chart review of management of patients with MPHV in pregnancy.

Methods

This was a retrospective study of pregnant patients with MPHV referred to a tertiary facility for management over a five-year period (January 2007 to December 2009). Ethical and hospital permission was obtained for this study.

At every outpatient visit, relevant data was captured on software package (Medcom, Medcom Solutions, India). Baseline data recorded included demographic details, information,

MAY 2012
VOL 23 NO 4

• Endothelial dysfunction
• Cardiac surgery and haematological malignancies
• Cardiovascular risk factors in coronary artery disease
• Changes in NT-proBNP
• Effusive-constrictive pericarditis in Ibadan
• Pneumonia in post cardiac surgery
• Cardiovascular disease in the Seychelles, Tanzania and Mauritius

PUBLISHED ONLINE:
• Mobile atherosclerotic plaque of the aortic arch
• Images in carcinoid heart disease

Руководство ESC по лечению кардиоваскулярных заболеваний во время беременности 2011 год – малые дозы варфарина

Механических клапаны

Оральные АК рекомендуют принимать во втором и третьем триместре беременности до 36 недель.

Смена АК во время беременности должна проводиться в условиях стационара.

Если роды начались на приеме АК показано КС.

Следует прекратить прием оральных АК и подобрать дозу НМГ (частичное тромбопластиновое время >2x контроль) или НМГ (целевой уровень анти-Ха 4–6 часов после приема 0,8–1,2 Ед/мл) начиная с 36 недели беременности.

Если беременная принимает НМГ, уровень анти-Ха должен оцениваться еженедельно.

НМГ должен быть заменен на в/в НФГ хотя бы за 36 часов до планового родоразрешения. Введение НФГ следует продолжить до 4–6 часов до планируемого родоразрешения и возобновить через 4–6 часов после родов при условии отсутствия такого осложнения, как кровотечение.

Женщинам с механическими клапанами при наличии диспноэ или эмболии требуется срочное проведение ЭХО-КС.

Если доза варфарина, обеспечивающая терапевтическую антикоагуляцию, составляет <5 мг/сут (или фенпрокоумон <3 мг/сут или аценокумарол <2 мг/сут) следует продолжить прием ОАК после получения информированного согласия пациентки.

Прекращение приема ОАК между 6 и 12 неделями и замена подобранной дозой НФГ (ЧТВ >2x контроль; у пациенток высокого риска следует обеспечить внутривенную инфузию) или НМГ дважды в сутки (с подбором дозы по весу и целевому значению уровня анти-Ха пост-дозы через 4–6 часов 9,8–1,2 Ед/мл) следует проводить у пациенток, на дозе варфарина >5 мг/сут (или фенпрокоумона >3 мг/сут или аценокумарола >2 мг/сут).

Прекращение ОАК между 6–12 нед. и замена на НФГ или НМГ под строгим контролем (как описано выше) следует проводить индивидуально пациенткам на терапевтической дозе варфарина <5 мг/сут (или фенпрокоумона <3 мг/сут или аценокумарола <2 мг/сут).

Продолжение приема ОАК между 6–12 нед. следует продолжить у пациенток при приеме адекватной терапевтической дозы варфарина >5 мг/сут (или фенпрокоумона >3 мг/сут или аценокумарола >2 мг/сут).

Следует избегать назначения НМГ до мониторирование уровня анти-Ха.

1999	C
2000	C
2002	C
2004	C
2005	C
2007	C
2011	C
IIa	C
IIa	C
IIIb	C
IIIb	C
III	C

Варфарин в лечении женщин с механическими клапанами сердца во время беременности

Резюме

- Эффективен для профилактики тромбоэмбологических осложнений.
- Сопровождается высоким риском потери плода (>30%).
- Сопровождается от небольшого до умеренного риска варфариновой эмбриопатии (3–8% живых новорожденных).
- Кровотечение как осложнение терапии варфарином ~ 3%.
- Риск со стороны плода вероятно выше при дозе >5 мг/d.
- Тем не менее, безопасность плода не может быть гарантирована и дозой <5 мг/d

Антикоагулянтная терапия у женщин с механическими искусственными клапанами сердца

Низкомолекулярный гепарин

Серьезным преимуществом **НМГ** является сравнительно малый риск развития геморрагических осложнений при равной с **НГ** антитромботической активности.

Это обусловлено их меньшей способностью связываться с тромбоцитами, а следовательно, ингибировать их функцию и отсутствием влияния на сосудистую проницаемость.



Козловская Н.Л. Низкомолекулярные гепарина в практике
нефролога.
Клиническая нефрология. 2011;1:15-22.



Низкомолекулярный гепарин

- НМГ как и НГ не проникает через плаценту.
- Превосходная абсорбция и биодоступность (90% против 10%).
- Период полужизни в два-четыре раза превышает аналогичный показатель НГ.
- Не связывается с белками плазмы и за счет этого обеспечивает более предсказуемый и стабильный биологический ответ.
- Ниже риск степени и гепарин-индуцированной тромбоцитопении.



Opinion

Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period

Claire MCLINTOCK¹, Tim BRIGHTON²,
Sanjeev CHUNILAL^{3,4}, Gus DEKKER^{5,6},
Nolan McDONNELL⁷, Simon MCRAE⁸,
Peter MULLER⁹, Huyen TRAN^{3,4,10}, Barry
N.J. WALTERS¹¹, Laura YOUNG^{12,13}

Article first published online: 6 OCT 2011

DOI: 10.1111/j.1479-828X.2011.01361.x

© 2011 The Authors. ANZJOG © 2011 The Royal Australian and New Zealand College of
Obstetricians and Gynaecologists

Issue



Australian and New Zealand
Journal of Obstetrics and
Gynaecology

Volume 52, Issue 1, pages
14–22, February 2012

При введении НМГ в настоящее время нет рекомендаций по целевому уровню анти-Ха или доз НМГ.

Антикоагуляционную терапию следует проводить до окончания беременности и хотя бы еще **6** недель после родов в случае развития проксимального тромбоза глубоких вен или легочной тромбоэмболии во время беременности.



Низкомолекулярный гепарин

Рекомендации руководства

- **В течение всей беременности:** АНА/ACC(C), ACCP (1A).
- **6–12 недель:** АНА/ACC (C), ACCP (1A), ESC (IIa).
- **36 недель до 36 часов до родов:** ESC (I).

Низкомолекулярный гепарин

Рекомендации руководства

Мониторинг

- Все рекомендуют **ПИК** анти-Ха.
- АНА/ACC 0,7-1,2 МЕ/мл.
- ACCP 0,35-0,70 МЕ/мл.
- ESC 0,8-1,2 МЕ/мл.

Исход беременности у женщин с механическими искусственными клапанами сердца на варфарине и НМГ

Исход всех беременностей до и после внедрения НМГ для механических искусственных клапанов сердца в 2007

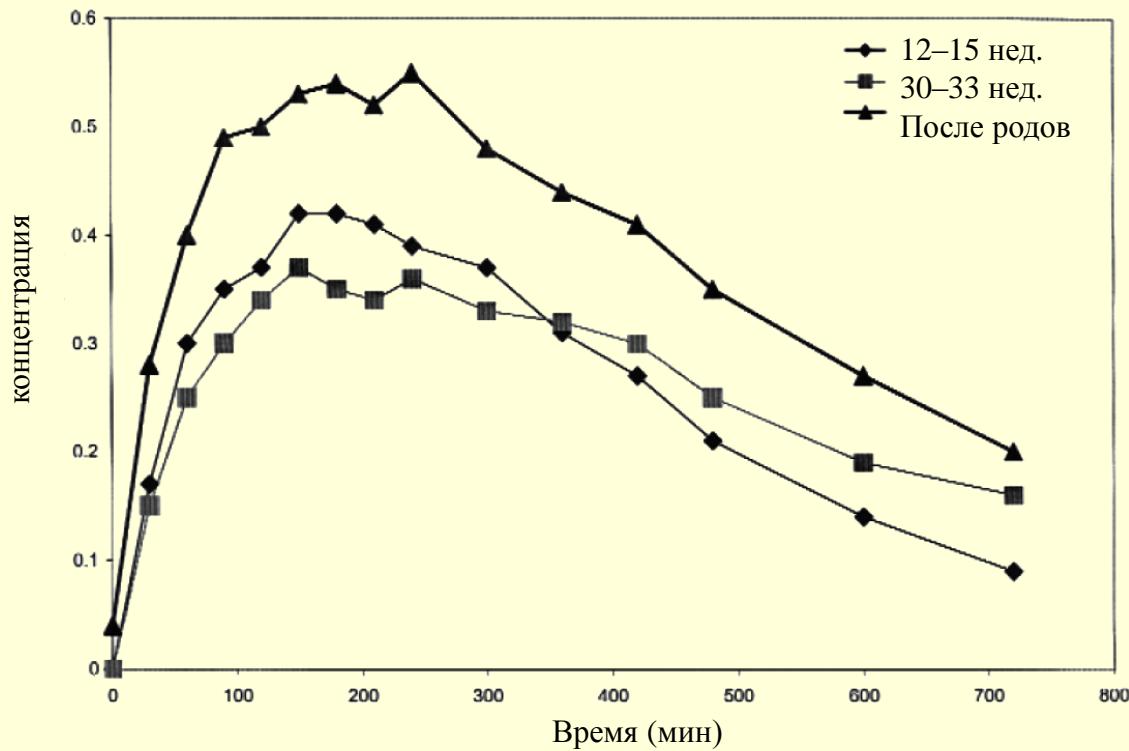
До 2007 (гепарин-варфарин-гепарин)			2007	НМГ Эноксапарин во время всей беременности		
Группа	№	Исход		Группа	№	Исход
A	1	Выкидыш в 15 нед.	Внедрение НМГ	A	4	Нормальные роды в срок ч/з ЕРП
	2	Внутриутробная смерть плода в 22 нед.			7	Нормальные роды в срок ч/з ЕРП
	3	Выкидыш в 14 нед.			10	Нормальные роды в срок ч/з ЕРП
B	5	Выкидыш в 17 нед.		D	11	Индукционные роды в срок, ч/з ЕРП
	6	Выкидыш в 10 нед.			13	Нормальные роды в срок ч/з ЕРП
C	8	Выкидыш в 10 нед.		E		
	9	Выкидыш в 11 нед.				
D	NA	NA				
E	12	Внутриутробная смерть плода в 20 нед.				

11 беременностей на варфарине и 5 беременностей на НМГ, проведенных на основании пикового уровня и уровня плато анти-Ха у одних и тех же 5 беременных.



Valayatham V. et al. Med. J. Malaysia 2012; 67:591

Изменения фармакокинетики НМГ во время беременности



Средняя активность фактора анти-Ха после подкожного введения 40 мг эноксапарина натрия (4000Е) на ранних сроках беременности, на поздних сроках беременности и после родов у одних и тех же 13 женщин.



Casele H.L. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 181:1113

Биологические препараты и биоаналоги

Сложность строения биологических препаратов - IV

Enoxaparin sodium

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 7.0

Relative retention with reference to enilconazole (retention time = about 10 min): impurity A = about 0.6; impurity B = about 0.7; impurity C = about 0.8; impurity D = about 0.9; impurity E = about 1.03; impurity F = about 1.1.

System suitability: reference solution (a):

- resolution: minimum 2.5 between the peaks due to enilconazole and impurity E.

Limits:

- impurities A, B, C, D, E, F: for each impurity, not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (1.0 per cent), and not more than 1 such peak has an area greater than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent);
- unspecified impurities: for each impurity, not more than 0.4 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.20 per cent);
- total: not more than 4 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (2.0 per cent);
- disregard limit: 0.1 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent).

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying *in vacuo* at 40 °C for 4 h.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.230 g in 50 mL of a mixture of 1 volume of *anhydrous acetic acid R* and 7 volumes of *methyl ethyl ketone R*. Titrate with 0.1 M *perchloric acid* using 0.2 mL of *naphtholbenzein solution R* as indicator.

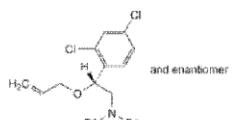
1 mL of 0.1 M *perchloric acid* is equivalent to 29.72 mg of C₁₄H₁₄Cl₂N₂O.

STORAGE

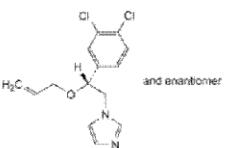
In an airtight container, protected from light.

IMPURITIES

Specified impurities: A, B, C, D, E, F.



A. R₁ = R₂ = H: (2RS)-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(prop-2-enyloxy)ethanamine,

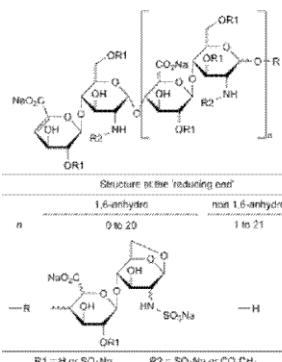


F. 1-[{(2RS)-2-(3,4-dichlorophenyl)-2-(prop-2-enyloxy)ethyl}-]imidazole.

01/2008:1097

ENOXAPARIN SODIUM

Enoxaparinux natricum



DEFINITION

Enoxaparin sodium is the sodium salt of a low-molecular-mass heparin that is obtained by alkaline depolymerisation of the benzyl ester derivative of heparin from porcine intestinal mucosa. Enoxaparin consists of a complex set of oligosaccharides that have not yet been completely characterised. Based on current knowledge, the majority of the components have a 4-epurouridine uronate structure at the non-reducing end of their chain. 15 per cent to 25 per cent of the components have a 1,6-anhydro structure at the reducing end of their chain.

■ ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

Эноксапарин образован сложным набором олигосахаридов, некоторые из которых еще до конца не определены.

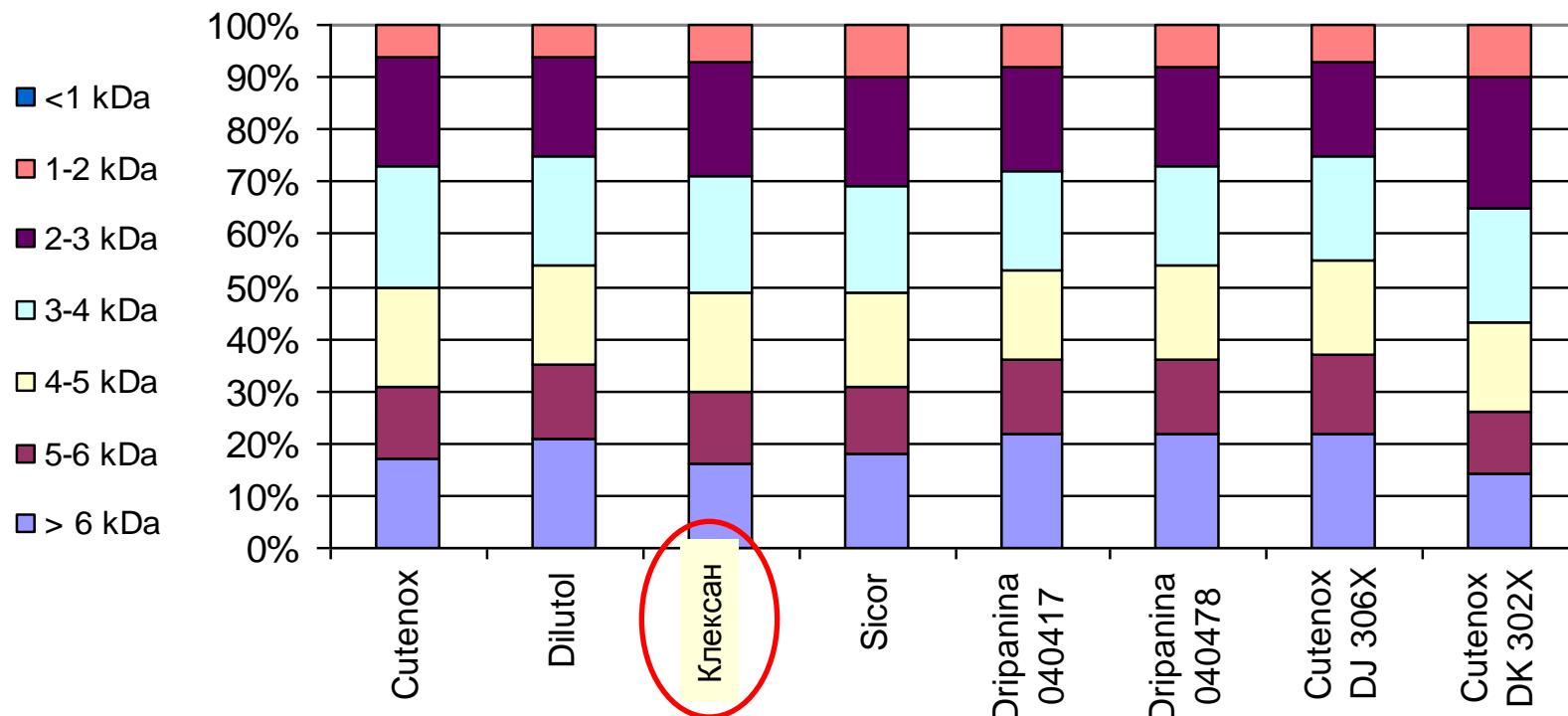
Биологические препараты и биоаналоги

Качественная дифференциация - I

- Препарат и его копии отличаются по распределению молекулярной массы.

Незначительные изменения на любой из стадий производства ведут к значительным изменениям в структуре молекулы действующего вещества, а значит и **к изменению его клинических свойств**.

Эноксапарин различных производителей
Различия в распределении фракций (по молекулярной массе)



НМГ в лечении беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца

Резюме

- НМГ эффективны для профилактики тромбоэмбологических осложнений у беременных женщин с новым поколением механических искусственных клапанов сердца.
- Применение НМГ сопряжено с допустимой частотой такого осложнения как кровотечение.
- Применение НМГ требует очень тщательного наблюдения и возможности безотлагательного контроля уровней анти-Ха.
- Рекомендованные руководствами пиковые уровни анти-Ха часто обеспечивают только субтерапевтические уровни плато.

Спасибо за внимание!

