

Тромбопрофілактика в госпіталізованих пацієнтів із гострими нехірургічними захворюваннями

За визначенням, госпітальні венозні тромбоемболії (ВТЕ) являють собою тромбоемболії, спричинені стаціонарним лікуванням чи хірургічним втручанням. Госпітальні ВТЕ можуть розвинути як під час стаціонарного лікування, так і в період до ≤90 днів після виписки (Spencer F.A. et al., 2007; Bagot C.N., Arya R., 2008).

На рисунку 1 представлено розраховані показники частоти тромбоемболічних подій серед госпіталізованих пацієнтів із гострими нехірургічними захворюваннями (Piazza G. et al., 2009).

Огляд низки досліджень за участю госпіталізованих пацієнтів, які не отримували тромбопрофілактики, виявив поширеність ВТЕ в межах 3,65-17,1% (Khoury H. et al., 2011). Слід зазначити, що понад 50% ВТЕ відбулися після виписки (рис. 2) (Amin A.N. et al., 2012). Отже, тривала профілактика ВТЕ в пацієнтів високого ризику упродовж усього стаціонарно-амбулаторного континууму лікування залишається важливим клінічним питанням.

Згідно зі статистичними даними Євросоюзу (2007), кількість пов'язаних із ВТЕ смертей за рік (543 454) більш ніж удвічі перевищила сумарну кількість смертей від СНІДу, раку грудної залози, раку простати та дорожньо-транспортних пригод (Piazza G. et al., 2009). Своєю чергою, в пацієнтів, які змогли пережити ВТЕ, часто спостерігаються тяжкі та дорогі в лікуванні ускладнення на кшталт рецидивуючих тромбоемболій, венозної недостатності з посттромботичним синдромом, хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (Rathbun S., 2009; Beckman M.G. et al., 2010). Проспективне дослідження за участю близько 2000 пацієнтів із ВТЕ виявило, що, хоча ризик рецидиву є найвищим упродовж перших 6-12 міс, він зберігається навіть через >10 років після первинної події (Heit J.A. et al., 2000).

Для повноцінного усвідомлення важливості тромбопрофілактики необхідне розуміння причин підвищеного ризику ВТЕ в пацієнтів із гострими станами (Ageno W., Hunt B.J., 2018). Так звана тріада Вірхова включає 3 категорії чинників, що сприяють венозному тромбозу: гіперкоагуляція, зменшення кровотоку та пошкодження чи порушення функції ендотелію (Bagot C.N., Arya R., 2008). У пацієнтів із гострими станами спостерігається високий ризик ВТЕ у зв'язку із протромботичним станом унаслідок запальної природи цих захворювань та/або тривалою іммобілізацією. Визнаними чинниками ризику ВТЕ у стаціонарних пацієнтів є іммобілізація, активна злаякісна пухлина, наявність ВТЕ в анамнезі, гострі інфекційні та запальні захворювання, ожиріння, вік >70 років, вживання комбінованих пероральних

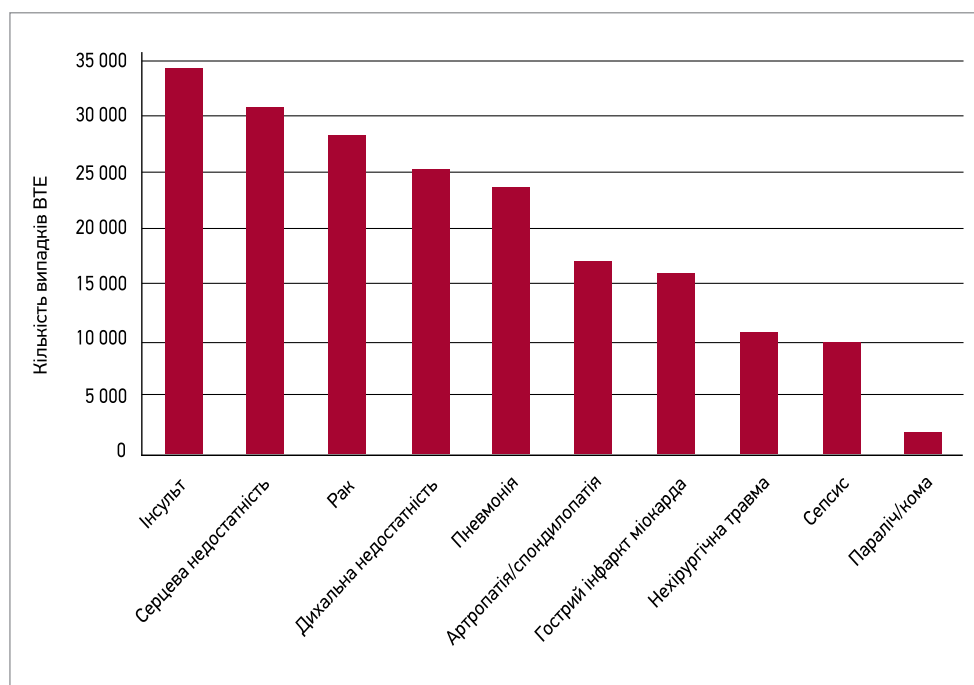


Рис. 1. Кількість ВТЕ в госпіталізованих пацієнтів із гострими станами

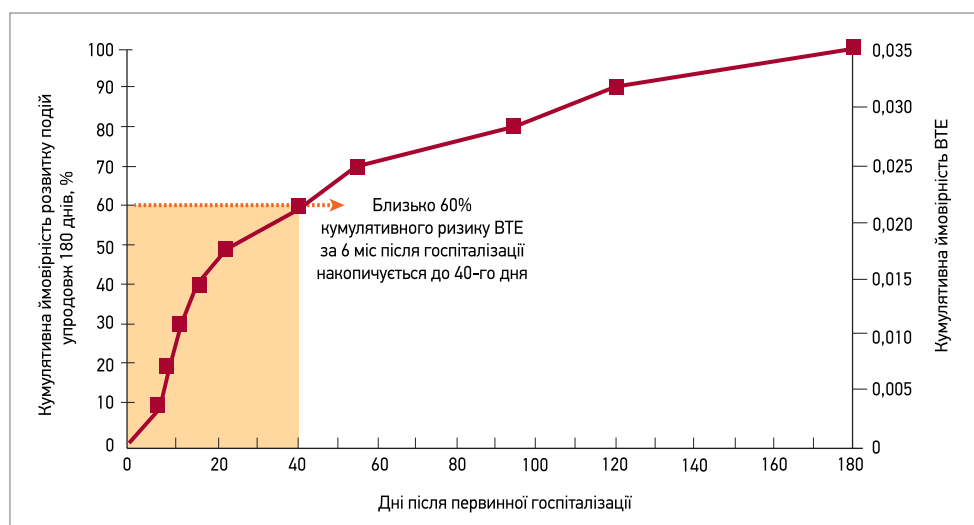


Рис. 2. Кумулятивний ризик ВТЕ в пацієнтів із гострими станами

контрацептивів і гормонозамісних препаратів, серцева та/або дихальна недостатність, вроджені та набуті тромбофілії тощо (Barbar S. et al., 2010; Kahn S.R. et al., 2012).

Профілактика нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами та пентасакхаридом фондапаринуксом упродовж 6-14 днів дає змогу знизити частоту ВТЕ на 50-60% (Belch J.J. et al., 1981; Samama M.M. et al., 1999; Cohen A.T. et al., 2006).

Питання ефективної тромбопрофілактики ВТЕ в пацієнтів із гострими станами активно вивчається. Історично концепція рутинної тромбопрофілактики в нехірургічних пацієнтів вважалася суперечливою, хоча необхідність її застосування у хворих хірургічного профілю не підлягала сумніву (Samama M.M. et al., 1999). Однак усе змінилося після проведення кількох рандомізованих контрольованих досліджень. Так, у рандомізованому

подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні MEDENOX госпіталізовані нехірургічні пацієнти з високим ризиком госпітальних ВТЕ отримували підшкірно еноксапарин (20 чи 40 мг) або плацебо протягом 6-14 днів. Станом на 14-й день частота ВТЕ була достовірно нижчою в групі еноксапарину (40 мг), ніж у групі плацебо (5,5 проти 14,9% відповідно; відносний ризик (ВР) 0,37; 97,6% довірчий інтервал (ДІ) 0,22-0,63; $p < 0,001$). Цей протекторний ефект зберігався впродовж додаткових 3 міс спостереження (Samama M.M. et al., 1999). Отже, для стаціонарних пацієнтів із гострими станами чи іммобілізованих стаціонарних хворих у поточних рекомендаціях наведено пораду застосовувати антикоагулянтну тромбопрофілактику за допомогою низькомолекулярних гепаринів, нефракціонованого гепарину 2-3 р/добу чи фондапаринуксу до повного відновлення мобільності

або до виписки зі стаціонару (Kahn S.R. et al., 2012).

Автори дослідження MEDENOX закликали до проведення подальших досліджень з метою з'ясувати, чи здатна триваліша профілактика в популяції високого ризику надати додаткові переваги (Samama M.M. et al., 1999). Проведене згодом випробування EXCLAIM оцінювало подовжену тромбопрофілактику еноксапарином порівняно з плацебо в пацієнтів із гострими нехірургічними захворюваннями та нещодавнім обмеженням мобільності. Всі пацієнти ($n=6085$) без засліплення отримували підшкірні ін'єкції еноксапарину (40 мг) протягом 10 ± 4 днів; надалі хворих, які взяли участь у подвійній сліпій частині дослідження, було рандомізовано до груп еноксапарину чи плацебо на додаткові 28 ± 4 дні. Подовжена профілактика еноксапарином достовірно зменшила частоту ВТЕ порівняно з плацебо (2,5 проти 4,0%), однак збільшила частоту значимих кровотеч протягом 30 днів (еноксапарин – 0,8%, плацебо – 0,3%). Загалом у цьому дослідженні було підтверджено доцільність пролонгованої профілактики еноксапарином у певних підгрупах пацієнтів, зокрема в осіб із порушенням рухової функції I рівня (тих, які потребують допоміжних пристроїв), пацієнтів >75 років і жінок (Hull R.D. et al., 2010).

Систематичний метааналіз баз даних MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials та Epistemonikos, проведений I. Neumann і співавт. (2020), зіставляв тривалу профілактику новими прямими оральними антикоагулянтами (НОАК) з короткотривалою профілактикою еноксапарином у популяціях з визначеним високим ризиком ВТЕ. Метааналіз включав дослідження ADOPT (апіксабан 2,5 мг кожні 12 год протягом 30 днів проти еноксапарину 40 мг/добу протягом 6-14 днів), MAGELLAN (ривароксабан 10 мг/добу протягом 35 ± 4 днів проти еноксапарину 40 мг/добу протягом 6-14 днів) та APEX (бетриксабан 80 мг/добу протягом 35-42 днів проти еноксапарину 40 мг/добу протягом 6-14 днів) (Goldhaber S.Z. et al., 2011; Cohen A.T. et al., 2013; Cohen A.T. et al., 2016). Середній вік учасників цих досліджень становив 66-76 років; близько половини з них – жінки. Найчастішими причинами госпіталізації були дихальна та серцева недостатність, а також інфекції.

На час завершення парентерального лікування (на момент однакового терміну застосування обох препаратів протягом 6-14 днів) НОАК не знижували ризику емболії легеневої артерії порівняно з еноксапарином (ВР 1,01;

Продовження на стор. 4.

Тромбопрофілактика в госпіталізованих пацієнтів із гострими нехірургічними захворюваннями

Продовження. Початок на стор. 3.

95% ДІ 0,29-3,53) чи симптоматичного тромбозу глибоких вен (ВР 1,03; 95% ДІ 0,34-3,08). Натомість на тлі застосування НОАК спостерігалось достовірне підвищення частоти значимих кровотеч (ВР 1,70; 95% ДІ 1,02-2,82). Загалом застосування НОАК упродовж такого самого терміну, як й еноксапарину, зумовлює збільшення кількості кровотеч на 2 епізоди на 1000 осіб загальної популяції та на 12 епізодів на 1000 осіб популяції високого геморагічного ризику.

Через 30-42 дні профілактики спостерігалась тенденція до зниження ризику емболії легеневої артерії та симптоматичного тромбозу глибоких вен на тлі застосування НОАК порівняно з еноксапарином, хоча різниця не досягла рівня статистичної значимості. Потенційні відмінності в абсолютному ефекті НОАК порівняно з низькомолекулярними гепаринами є досить невеликими: кількість випадків емболії легеневої артерії зменшується на 1 на 1000 пролікованих пацієнтів, а кількість випадків симптоматичного тромбозу глибоких вен – на 2. Що стосується кровотеч, то їх кількість зростає більш суттєво. Різниця в досягненні комплексної кінцевої точки (асимптоматичний проксимальний тромбоз глибоких вен + симптоматичний проксимальний або дистальний тромбоз глибоких вен + емболія легеневої артерії + смерть від ВТЕ + значима кровотеча) виявилася статистично незначимою. Оцінка лише симптоматичних подій (симптоматичний проксимальний або дистальний тромбоз глибоких вен + емболія легеневої артерії + значима кровотеча) з'ясувала, що тривала профілактика НОАК не мала жодних переваг над короткотерміновою профілактикою низькомолекулярними гепаринами (еноксапарином).

Проаналізувавши наявну доказову базу, Американське товариство гематологів (2018) надало потужну рекомендацію проводити тромбопрофілактику за допомогою низькомолекулярних гепаринів під час госпіталізації, а не за допомогою НОАК (Schünemann H. J. et al., 2018).

Вищезазначені дослідження дали змогу виявити ключові фактори ризику ВТЕ та виокремити групи пацієнтів, які потребують подовженої тромбопрофілактики (табл. 1). Ці фактори оцінюються окремо чи використовуються як частина моделей оцінки зваженого ризику ВТЕ на кшталт модифікованої моделі IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) (табл. 2). Ця валідована модель є інструментом, що може допомогти лікарям у прийнятті рішень на основі оцінки індивідуального ризику ВТЕ (MacDougall K., Spyropoulos A.C., 2020).

Таблиця 1. Встановлені фактори ризику ВТЕ в госпіталізованих пацієнтів нехірургічного профілю, які можуть бути підґрунтям доцільності призначення подовженої тромбопрофілактики	
Індивідуальні фактори ризику ВТЕ	Кількість балів
ВТЕ в анамнезі	шкала Padua 3; IMPROVE 3
Встановлена тромбофілія	шкала Padua 3; IMPROVE 2*
Сімейний анамнез ВТЕ	
Гостра інфекція	шкала Padua 1
Злоякісна пухлина	шкала Padua 3; IMPROVE 2**
Похилий вік	шкала Padua 1; IMPROVE 1***
Значний варикоз / венозна недостатність	
Застосування гормонотерапії	шкала Padua 1
Нещодавня травма або хірургічне втручання	шкала Padua 1
Морбідне ожиріння	шкала Padua 1****
Застійна серцева недостатність	шкала Padua 1
Інсульт з парезом чи без нього	шкала Padua 1; IMPROVE 2*****
Імобілізація або зменшена рухомість	шкала Padua 3; IMPROVE 1*****
Вагітність / післяпологовий період	
Гостре/хронічне захворювання легень або дихальна недостатність	шкала Padua 1
Гостре запальне захворювання або ревматологічна хвороба	шкала Padua 1
Шок / перебування у ВІТ або кардіологічному відділенні	IMPROVE 1
Підвищення D-димерів (більш ніж удвічі за верхню межу норми)	IMPROVEDD 2

Примітки: для факторів, виділених жирним шрифтом, було продемонстровано більш стійкий високий ризик ВТЕ в період після виписки; високий ризик ВТЕ за шкалою Padua – ≥ 4 ; за шкалою IMPROVE – ≥ 4 або 2 чи 3 за умов підвищеного рівня D-димерів; IMPROVEDD – ≥ 2 *****;
*вроджений чи набутий стан, що спричиняє надлишковий ризик тромбозу (наприклад, дефіцит V фактора (фактора Лейдена), фактора С чи фактора S тощо);
**може включати активні ракові пухлини (за винятком немеланомного раку шкіри) або рак в анамнезі упродовж останніх 5 років;
***для шкали Padua – >70 років, для шкали IMPROVE – >60 років;
****для шкали Padua індекс маси тіла – >30 ;
*****для шкали IMPROVE – параліч нижньої кінцівки (нога падає на ліжко через 5 с, однак є певна протидія силі тяжіння);
*****суворе визначення для шкали IMPROVE – повна імобілізація в ліжку чи кріслі упродовж 7 днів, модифіковане визначення – повна імобілізація упродовж 1 дня з можливістю відвідувати ванну кімнату чи без цього.
*****шкала IMPROVEDD не пройшла зовнішньої валідації; ВІТ – відділення інтенсивної терапії.

Таблиця 2. Модель оцінки ризику ВТЕ IMPROVE*	
Фактор ризику ВТЕ	Кількість балів
ВТЕ в анамнезі	3
Тромбофілія**	2
Наявний параліч або парез нижньої кінцівки***	2
Рак****	2
Імобілізація*****	1
Перебування у ВІТ або відділенні коронарних втручань	1
Вік >60 років	1

Примітки: *оцінка 0-1 характеризує низький ризик ВТЕ, 2-3 – помірний, ≥ 4 – високий;
**вроджений чи набутий стан, що зумовлює надлишковий ризик тромбозу;
***нога падає на ліжко через 5 с, однак є певна протидія силі тяжіння;
****може включати активні ракові пухлини (за винятком немеланомного раку шкіри) або рак в анамнезі упродовж останніх 5 років;
*****суворе визначення для шкали IMPROVE – повна імобілізація в ліжку чи кріслі упродовж 7 днів, модифіковане визначення – повна імобілізація упродовж 1 дня з можливістю відвідувати ванну кімнату чи без цього.

Висновки

- ✓ Госпітальна ВТЕ є значною клінічною проблемою не лише для хворих хірургічного профілю, а й для всіх госпіталізованих пацієнтів та імобілізованих осіб.
- ✓ Для оцінки ризику ВТЕ можуть застосовуватися шкала Padua та шкала IMPROVE.
- ✓ Профілактика еноксапарином упродовж 6-14 днів (під час стаціонарного лікування) є високоефективним і безпечним способом зменшити кількість ВТЕ.
- ✓ Проведені рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, їх метааналізи та наявні клінічні рекомендації однозначно доводять доцільність тромбопрофілактики еноксапарином для стаціонарних пацієнтів нехірургічного профілю.
- ✓ Для окремих пацієнтів з високим ризиком тромбозу необхідно розглянути можливість проведення подовженої тромбопрофілактики.

Підготувала Лариса Стрільчук

НОВИНИ МОЗ



В Україні запрацювала Медична рада при МОЗ

Відбулося перше засідання Медичної ради при Міністерстві охорони здоров'я України. У ході заходу Василь Лазоришинець був обраний заступником голови Медичної ради, а Сергій Дубров – секретарем.

Мета і головна функція Медичної ради – консультування з приводу впровадження та реструктуризації медичної системи України, використання медичних технологій й організації наукових досліджень. Завданнями Медичної ради є розроблення та внесення пропозицій щодо реформування системи охорони здоров'я, а також щодо визначення пріоритетів стосовно міжнародної технічної допомоги, бенефіціаром якої визначено МОЗ.

«Сьогоднішнє засідання – перше і установче. Надалі, зважаючи на всі наявні нині виклики, пропоную зустрічатися двічі на місяць. Медициною та реформами в медицині повинні опікуватися лікарі. Ваша допомога потрібна, щоб побудувати реальну медицину, яка працюватиме на благо медиків та пацієнтів», – заявив голова Медичної ради, міністр охорони здоров'я України Максим Степанов.

У ході засідання Ради учасники обговорили нагальні питання порядку денного: прогрес України в боротьбі з коронавірусною хворобою COVID-19, умови вступу на навчання в медичні ВНЗ та проходження інтернатури, а також питання функціонування трансплантаційної, кардіологічної та онкологічної галузей.

Лікування від COVID-19 в умовах стаціонару є безкоштовним

Лікування COVID-19 в умовах стаціонарного догляду є безкоштовним для пацієнтів. При цьому медична допомога надаватиметься хворим, навіть якщо в них не підписана угода із сімейним лікарем. Якщо є ознаки коронавірусної хвороби, особливо гострі симптоми: гарячка понад 38 °C, ускладнення дихання й інші прояви, слід телефонувати 103. Якщо будуть відповідні показання, пацієнта госпіталізують, і йому буде надано медичну допомогу незалежно від того, є в нього угода із сімейним лікарем чи немає. При цьому МОЗ України змінено алгоритм укладання угоди із сімейним лікарем, наразі це можливо зробити онлайн.

Усе лікування, яке надається в умовах стаціонару, включно з використовуваними лікарськими засобами, є безкоштовним. Воно здійснюється в рамках відповідних нормативних актів і в межах фінансування закладів, які лікують хворих на COVID-19.

Ці нормативні акти передбачають, що у вартість лікування, яке держава компенсує хворим на COVID-19, входить вартість лікарських засобів, всіх маніпуляцій, а також підвищена заробітна плата в розмірі 300% для медичних працівників, які працюють із зазначеним контингентом пацієнтів.

За матеріалами пресслужби МОЗ України.

<https://moz.gov.ua>

Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,2 мл, 0,4 мл, 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019; КЛЕКСАН®300, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019.

Склад. Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН®300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальному хірургічному оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злякисного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очах, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спінальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН®300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалізного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Еноксапарин слід призначати вагітним лише у разі встановлення лікарем чіткої потреби у такому лікуванні. За вагітними жінками, які отримують еноксапарин, необхідно здійснювати ретельне спостереження щодо виникнення ознак кровотечі або надмірної антикоагулянтної дії, а також потрібно застеретти таких пацієнток про ризик геморагічних явищ. Всмоктування еноксапарину при пероральному прийомі є малоймовірним, тому його можна застосовувати під час годування груддю. **Діти.** Безпека та ефективність застосування еноксапарину наразі не встановлені. КЛЕКСАН®300 містить бензиловий спирт і не повинен застосовуватися у новонароджених та у недоношених новонароджених. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Iqbal Z., Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. Expert Opin Pharmacother. 2011 May;12(7):1157-70.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7181/01/01; по 0,2 мл, або 0,4 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00. www.sanofi.ua

SAUA.ENO.18.02.0087(1)a (6 December 2019)