

ДОСВІД СВІТУ В ОДНОМУ АНТИКОАГУЛЯНТІ

КЛЕКСАН® - референтний антитромботичний препарат

- Більш ніж 30 років клінічного досвіду¹
- Схвалений для широкого спектру пацієнтів і показань²

**Надійне антитромботичне лікування
відповідно до різних потреб Ваших пацієнтів**



sanofi

Інформація про препарат КЛЕКСАН®². Склад. Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприць-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. Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилowego ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ В01А В05. 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 загально хірургічним 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 зльокісного 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. Спинальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. 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, тромбозитопенія, тромбозитоз; 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). Категорія відпуску. За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Ознайомитися з інформацією про лікарський засіб КЛЕКСАН® 300 можна в інструкції для медичного застосування на <http://www.driz.com.ua/> доступ на 16.12.2021²

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. EMA Lovenox (INN: enoxaparin) Assessment Report 15 December 2016 EMA/13417/2017. Committee for Medicinal Products for Human Use. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл, РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020; КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,8 мл у шприць-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7181/01/01 Наказ МОЗ України №2174 від 07.10.2021; КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,2 мл або 0,4 мл у шприць-дозі із захисною системою голки, РП UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №2174 від 07.10.2021.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна, Україна, 01033, Київ, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua MAT-UA-2101782 (15.01.21)

КЛЕКСАН®
Еноксапарин

**ДОВЕДЕНИЙ І ПЕРЕДБАЧУВАНИЙ ЗАХИСТ
ВІД ЛІКАРНІ ДО ДОМУ**

С.О. Дубров, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, президент Асоціації анестезіологів України;
І.М. Гудз, д. мед. н., професор, завідувач кафедри загальної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету; **Ю.В. Давидова**, д. мед. н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

Складні питання профілактики тромбоемболізму За матеріалами конференції

Важливість тромбoproфілактики у хірургічних пацієнтів давно доведена, проте й досі чимало питань щодо запобігання тромбоемболізму у хворих певних груп залишаються відкритими. Саме тому у рамках фахової школи «Сучасні підходи до менеджменту венозного тромбоемболізму» провідними експертами були розглянуті особливості профілактики даного патологічного стану в ургентних хірургічних пацієнтів, зокрема оцінки ризиків його виникнення в онкологічних хворих, а також окреслені алгоритми персоналізованого підходу до тромбoproфілактики.

Ключові слова: венозний тромбоемболізм, венозний тромбоз, тромбoproфілактика, низькомолекулярні гепарини, еноксапарин натрію, КЛЕКСАН®.



У доповіді «Первинна профілактика венозного тромбоемболізму в ургентних хірургічних хворих» завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), президент Асоціації анестезіологів України, доктор медичних наук, професор **Сергій Олександрович Дубров** висвітлює нюанси тромбoproфілактики у популяції ургентних загальнохірургічних хворих.

Професор С.О. Дубров зазначив, що венозний тромбоемболізм (ВТЕ) розвивається у 25% хірургічних пацієнтів, натомість як про поширеність ВТЕ серед ургентних хірургічних хворих відомо не багато. Рекомендації щодо профілактики ВТЕ, які наразі використовують у більшості провідних медичних центрів, розроблені для планових пацієнтів, а їх користь для ургентних хворих залишається невивченою.

Пошук у баз даних Medline, Embase, Cochrane database показав, що досліджень, які б повідомляли про профілактику ВТЕ в когорті ургентних загальнохірургічних хворих, недостатньо. Що стосується вибору методу профілактики, то дослідники звертають увагу на припинення рутинного використання компресійного трикотажу для профілактики ВТЕ – частково через те, що його застосування пов'язане з високою частотою ушкоджень внаслідок надмірного тиску. При цьому фармакологічна профілактика визначається як високо-ефективна у даній когорті пацієнтів.

Зокрема, використання низькомолекулярних гепаринів (НМГ) для тромбoproфілактики має такі переваги:

- доведена ефективність у запобіганні ВТЕ;
- нижчий ризик кровотечі порівняно з нефракціонованими гепаринами (НФГ);
- нижчий ризик гепарин-індукованої тромбоцитопенії порівняно із НФГ;
- застосування один раз на добу:
 - менша кількість ін'єкцій;
 - вища прихильність пацієнта;
 - зменшення навантаження на середній медичний персонал.

Вищенаведені переваги вказують на доцільність використання НМГ в ургентних загальнохірургічних хворих для профілактики ВТЕ. Дозування НМГ, зокрема еноксапарину натрію (КЛЕКСАН®), при різному ступені ризику виникнення ВТЕ в ургентних хірургічних хворих представлено у таблиці.

Еноксапарин у дозах, що застосовуються для профілактики ВТЕ, не має суттєвого впливу на час кровотечі, загальні коагуляційні показники, а також на агрегацію тромбоцитів та зв'язування фібриногену із тромбоцитами. При застосуванні препарату у вищих дозах можуть зростати показники активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) та активованого часу згортання (АЧЗ). Утім, оскільки не існує лінійної залежності між зростанням АЧТЧ і АЧЗ та збільшенням антитромботичної активності еноксапарину натрію, ці показники є ненадійними й не можуть застосовуватися для моніторингу.

Посттравматична тромбоемболія легеневої артерії

Згідно з даними T. Raffrath et al. (2010), поширеність венозного тромбоемболізму в популяції пацієнтів із критичними ураженнями сягає 58% і значною мірою коливається залежно від складу популяції, характеру уражень та наявності або відсутності певних факторів ризику.

Є чотири можливі пояснення раннього виникнення тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) при травмі, коли відсутній зв'язок між ТЕЛА та тромбозом глибоких вен (ТГВ):

- посттравматичні розлади гіперкоагуляції, що швидко розвиваються;
- згустки, що утворюються у венах нижніх кінцівок, повністю емболізуються в легенево коло;
- помилки скринінгу ТГВ та невиявлені ТГВ верхніх кінцівок;
- поява тромбів у легеневому кровообігу відбувається de novo, вони не утворюються внаслідок периферичних ТГВ.

Алгоритм критичних рішень Східної асоціації травми (Ley E.J., 2020), розроблений для пацієнтів віком >18 років, містить рекомендації щодо зменшення ВТЕ у пацієнтів із травмою. Цей алгоритм визначає тактику тромбoproфілактики після оцінки стану пацієнта за шкалою тяжкості ураження Injure Severity Score (ISS). Якщо показник за шкалою ISS становить ≥10, це вказує на необхідність початку терапії якомога швидше. Показник <10 за шкалою ISS вказує на знижений ризик ВТЕ та можливу відсутність необхідності призначення фармакологічної тромбoproфілактики.

Профілактика ВТЕ після травматичного ураження головного мозку

Консенсусний документ Американської асоціації комітету критичної хірургічної допомоги при травмі зазначає, що тромбoproфілактику при травматичному ураженні головного мозку (ТУГМ) слід розпочинати якомога швидше, при цьому зважуючи ризики посилення кровотечі та ризики розвитку ВТЕ

(впродовж 24-72 год після надходження хворого до стаціонару, на фоні зупинки внутрішньо-/зовнішньочерепної кровотечі та за спільної консультації з нейрохірургом).

З метою профілактики ВТЕ при ТУГМ можуть бути використані як НФГ, так і НМГ, однак останні мають перевагу, оскільки корелюють із нижчою порівняно з НФГ частотою ТЕЛА (1,4% проти 2,4%) (Rappold J.F., 2021). Використання НМГ також має певні практичні переваги перед НФГ: менша кількість ін'єкцій може підвищити комфорт для пацієнта та його прихильність до лікування.



Завідувач кафедри загальної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор **Іван Михайлович Гудз** у доповіді «Оцінка ризиків венозного тромбоемболізму в онкологічних хворих хірургічного профілю» зауважив, що ВТЕ посідає друге місце серед причин смертності у ракових хворих. Ймовірність розвитку ВТЕ при онкологічному процесі у 9 разів вища, ніж у людей без онкології, а при проведенні хімотерапії ризик ВТЕ зростає у 3-6 разів.

За даними RIETE Registry (n=107 555) станом на 2022 рік, 22,6% випадків ВТЕ були зумовлені раком. У 45% випадків причина ВТЕ була невідома, але слід розуміти, що багато із цих пацієнтів мали приховані пухлини, здебільшого рак легень та колоректальний рак, що асоціюються з найбільшим ризиком розвитку ВТЕ (виникає у кожного 7-го хворого).

Ключові періоди підвищеного ризику розвитку ВТЕ в онкологічних пацієнтів включають:

- проведення оперативного втручання;
- післяопераційний період на амбулаторному етапі;
- розвиток можливих гострих станів із боку інших систем та органів у віддаленому періоді;
- потреба у проведенні променевої терапії та хімотерапії.

Важливо враховувати, що в онкологічних хворих хірургічного профілю фактори ризику ВТЕ можуть бути пов'язані як власне з оперативним втручанням, так і з особливостями самого пацієнта.

Так, оперативними втручаннями високого ризику вважаються:

- великі хірургічні втручання (операції тривалістю >45 хв);
- операції на черевній або грудній порожнині (наприклад, великі абдомінальні/тазові втручання або хірургічні операції із приводу раку);
- операції тривалістю ≥2 год;
- ургентні операції;
- післяопераційна іммобілізація протягом ≥4 днів, а також критичний стан пацієнта, який перебуває на ліжковому режимі (наприклад, великі опіки, політравми, ураження мозку або хребта).

Низький ризик розвитку ВТЕ мають незначні, амбулаторні втручання (наприклад, планове лікування грижі, хірургія щитоподібної залози, каротидна ендартеректомія).

Фактори ризику, пов'язані з особливостями пацієнта, включають:

- вік >60 років;
- ожиріння;
- ВТЕ в анамнезі;
- злоякісне новоутворення;
- спадкові тромбофілічні стани;
- запальне захворювання кишечника;
- вагітність;
- замісна терапія естрогенами.

Професор І.М. Гудз додав, що з рекомендаціями щодо профілактики ВТЕ в онкологічних хворих хірургічного профілю можна ознайомитися в настановах Американського коледжу торакальних лікарів (2012), рекомендаціях Європейського товариства анестезіологів (2017), Американського товариства гематологів (2021), Американського товариства клінічної онкології (2019).

Спікер наголосив, що загалом у всіх пацієнтів під час госпіталізації або вже у ході стаціонарного лікування необхідно індивідуально оцінювати ризики розвитку ВТЕ та кровотечі. Оцінку рекомендовано проводити регулярно й щонайменше кожні 48 год, використовуючи перелік методів оцінки ризиків. На підставі отриманих даних необхідно обговорити з пацієнтом зазначені ризики та користь профілактики.



Особливостям персоналізованого підходу до тромбoproфілактики в акушерстві присвятила свою доповідь «Профілактика тромбоемболізму: медичні стандарти та індивідуалізована медицина. Де межа між зручністю та мистецтвом?» керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор **Юлія Володимирівна Давидова**.

Доповідач зазначила, що для забезпечення належної тромбoproфілактики необхідно дотримуватися відповідних рекомендацій, які стандартно включають медикаментозну терапію (антагоністи вітаміну К [АВК], НФГ, НМГ, фондапаринукс), механічну тромбoproфілактику та оптимальну рухову активність (Cayley W.E., 2007). Однак справжнє «мистецтво» – це визначити, який саме препарат необхідний конкретному пацієнту, у якому дозуванні, як довго і як перевірити його ефективність.

Механізм розвитку ТГВ включає такі складові, як сповільнення кровотоку (стаз), гіперкоагуляція та травма/ушкодження стінки судини, тобто ті фактори, які часто супроводжують вагітність та пологи. Тому профілактика тромбоемболічних ускладнень є надзвичайно важливою у групі вагітних високого ризику розвитку тромбозів. Для кожної вагітної пропонується підхід індивідуальної оцінки ризику розвитку тромбозів та потреби у проведенні медикаментозної профілактики. Для такої профілактики у вагітних завдяки ряду переваг використовують НМГ (шодо еноксапарину існує найбільша база даних з ефективності такої профілактики).

До переваг використання НМГ під час вагітності відносяться:

- відсутність проникнення крізь структури фетоплацентарного комплексу;
- відсутність необхідності проводити моніторинг кількості тромбоцитів при введенні профілактичних доз;
- менші ризики геморагічних ускладнень при використанні профілактичних доз;
- відсутність необхідності рутинного використання маркера ефективності (анти-Ха-факторна активність).

До основних правил використання НМГ у профілактиці тромбозів в акушерській клініці відносяться:

- НМГ є препаратами вибору для допологової та післяпологової профілактики тромбозів;
- дозування НМГ ґрунтується на масі тіла при першому зверненні до антенатального нагляду (далі доза може коригуватися);
- контроль анти-Ха проводиться вразгалі варто утриматися терапевтичного дозування або високої профілактичної дози (за наявності штучних протезів серцевих клапанів);
- у жінок із порушенням функції нирок потрібне зниження дози НМГ;

Застосування НМГ є безпечним при грудному вигодовуванні.

За даними огляду S.M. Bates (2016), НМГ мають переваги для профілактики ВТЕ у вагітних порівняно із НФГ, а від прийому АВК та прямих оральних антикоагулянтів взагалі варто утриматися. Прямі пероральні антикоагулянти протипоказані для використання під час вагітності, а похідні кумарину мають доведений тератогенний ефект.

Призначення тромбoproфілактики з використанням НМГ має проводитися на підставі індивідуальної оцінки ризику ВТЕ під час вагітності (Greentop Guideline № 37b, 2015):

- загальний бал становить ≥4 у допологовому періоді – розглянути проведення тромбoproфілактики з I триместру;
- загальний бал становить 3 у допологовому періоді – розглянути проведення тромбoproфілактики починаючи з 28-го тижня;
- загальний бал становить ≥2 у післяпологовому періоді – розглянути проведення тромбoproфілактики протягом щонайменше 10 днів;
- у разі госпіталізації в допологовому періоді з різних причин, у тому числі неакушерських, – розглянути проведення тромбoproфілактики;

• за тривалої (≥3 днів) або повторної госпіталізації у післяпологовому періоді – розглянути проведення тромбoproфілактики. У пацієток із виявленим ризиком кровотечі співвідношення ризиків кровотечі та тромбозу слід обговорити з гематологом із досвідом лікування тромбозу та кровотечі під час вагітності.

Вагітність у жінок із механічними протезами клапанів серця – питання, яке потребує нестандартного підходу, оскільки такі пацієнтки мають підвищений ризик смерті, пов'язаної із тромбозом клапана, ризик розвитку клапанної дисфункції, серцевої недостатності, інсульту та кровотечі. Так само високою є вірогідність смерті плода та крововиливів у шлунково-кишковій дитини. До того ж оптимальна стратегія антикоагулянтної підтримки під час вагітності у жінок із протезами клапанів серця залишається суперечливою.

У настановах Американської гематологічної асоціації щодо лікування пацієнтів із клапанною хворобою серця (2014) та Європейського товариства кардіологів (ESC, 2018) рекомендовано:

- 1) продовжувати прийом варфарину, якщо можна підтримувати терапевтичну антикоагуляцію в дозі ≤5 мг/добу;
- 2) якщо доза варфарину, необхідна для підтримки терапевтичної антикоагуляції, перевищує 5 мг/добу або пацієнт вважає за краще уникати варфарину, запропоновані альтернативи включають:
 - скориговану дозу НМГ (керуючись тижневим піком та врахуванням мінімального рівня анти-Ха, орієнтованого на діапазон 0,8-1,2 ОД/мл);

- НФГ із коригуванням дози;
- варфарин можна безпечно відновити у II триместрі, а потім перейти на НМГ/НФГ із коригуванням дози.

Рекомендації ESC (2018) передбачають заплановані пологи у жінок із механічними клапанами серця. Пацієнтки мають бути госпіталізовані й переведені з пероральних антикоагулянтів на НМГ/НФГ із ретельним моніторингом у терміні 36 тижнів вагітності, а за приблизно 36 год до пологів – отримати НФГ внутрішньовенно. Введення НФГ слід припинити за 4-6 год до пологів і можна відновити через 4-6 год після, залежно від типу пологів і наявності геморагічних ускладнень. Якщо пологи починаються під час терапевтичної антикоагуляції варфарином, слід проводити кесарів розтин через ризик кровотечі у плода.

Рациональне застосування антикоагулянтів у хірургічних пацієнтів, онкохворих і вагітних дозволяє запобігти тромботичним ускладненням, які можуть мати надзвичайно негативні наслідки. І хоча багато питань тромбoproфілактики залишаються відкритими, спеціалісти сходяться в одному – на сьогодні НМГ, зокрема еноксапарин натрію, є препаратами вибору для профілактики ВТЕ.

Підготувала **Анастасія Романова**

Таблиця. Дозування еноксапарину натрію для профілактики ВТЕ в ургентних хірургічних пацієнтів	
Пацієнти з помірним ризиком ВТЕ	Пацієнти з високим ризиком ВТЕ
КЛЕКСАН® у дозі 0,2 мл (20 мг) підшкірно за 2 год до ургентного оперативного втручання	КЛЕКСАН® у дозі 0,4 мл (40 мг) підшкірно 1 раз на добу. Перше введення – через 12 год після оперативного втручання
Профілактичне лікування слід продовжувати протягом щонайменше 7-10 днів, незалежно від стану відновлення (наприклад, рухливості)	Рекомендована тривала профілактика до 4 тижнів при операціях на органах черевної порожнини або таза із приводу онкологічних захворювань. У пацієнтів, які підлягають великому ортопедичному хірургічному втручанню, рекомендована ще більш тривала тромбoproфілактика – до 5 тижнів