

# Современные подходы к профилактике и лечению

**В рамках X Национального конгресса кардиологов Украины, посвященного 100-летию прижизненной диагностики инфаркта миокарда (ИМ), прошел одноименный научно-практический симпозиум, в котором приняли участие заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко и заведующий отделом симптоматических гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.**



В своем докладе профессор Ю.Н. Сиренко осветил особенности течения, клиники, диагностики и лечения легочной гипертензии как одного из возможных осложнений тромбоэмболии легочной артерии (ЛА):

– Легочная гипертензия (ЛГ) определяется как повышение среднего давления в ЛА >25 мм рт. ст. в покое, >30 мм рт. ст. во время нагрузки и снижение давления наполнения левого предсердия (давления заклинивания в ЛА) <15 мм рт. ст.

Данная патология имеет некоторые особенности патогенеза. Так, наблюдается низкая коррелятивная связь между степенью анатомической обструкции ЛА и уровнем давления в ней.

Прогрессирование ЛГ, возникшей вследствие эмболии, может наблюдаться даже при отсутствии повторных эпизодов закупорки сосуда, в частности за счет развития тромбозов ЛА in situ. Кроме того, в резистивных сосудах ЛА наблюдается развитие структурно-функциональных изменений, так называемого ремоделирования. ЛГ диагностируется с помощью ЭКГ, рентгенографии грудной клетки, доплерокардиографии, исследования функции внешнего дыхания и газового состава крови, вентилационно-перфузионного сканирования легких (при тромбоэмболии ЛА – ТЭЛА),

КТ (позволяет определить тип поражения легких, провести ангиографию), нагрузочных тестов, катетеризации правых отделов сердца.

К клиническим проявлениям ЛГ относят прогрессирование одышки при физической нагрузке, снижение толерантности к нагрузке, боль в груди и сердцебиение при нагрузке, синкопе и пресинкопе при нагрузке, расширение границ и усиление толчка правого желудочка, акцент и расщепление II тона над ЛА, шум трикуспидальной регургитации, набухание шейных вен и гепатомегалию, положительный гепатоугулярный рефлекс.

На ЭхоКГ при ЛГ могут быть обнаружены увеличение размера правого предсердия и желудочка, нарушение систолической функции правого желудочка, трикуспидальная регургитация, смещение межжелудочковой перегородки влево, уменьшение размера левого желудочка и нарушение его функции, увеличение давления в правых отделах сердца.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) лечение ЛГ после ТЭЛА предполагает проведение эндартерэктомии. При обнаружении ее признаков во время проведения перфузионно-сканирования или КТ-ангиографии пациента следует направить в хирургический центр.

Специфическая терапия ЛГ показана лишь в том случае, если проведение хирургического лечения невозможно либо если производится

лечение резидуальной ЛГ после выполнения хирургического вмешательства. Фармакотерапия ЛГ прежде всего включает применение антикоагулянтов, например варфарина, который применяется для предупреждения тромбозов в ЛА. Его использование ассоциировано с продлением жизни у пациентов с идиопатической и семейной ЛГ. Данный относительно эффективности варфарина при других формах ЛГ нет. Однако его прием ограничен при системных заболеваниях соединительной ткани.

Также показано применение кислорода, особенно эффективное при ЛГ у пациентов с ХОЗЛ. Рекомендовано применять низкие концентрации O<sub>2</sub> (2 л/мин). Данный метод является интегрированным компонентом лечения всех форм ЛГ. Однако следует помнить, что кислород может вызвать вазоконстрикцию.

Поддерживающая симптоматическая терапия включает диуретики и дигоксин. Они применяются при правожелудочковой сердечной недостаточности. Дигоксин улучшает сердечный выброс у пациентов, стандартное лечение у которых неэффективно. У больных преклонного возраста данный препарат следует применять с осторожностью из-за увеличения риска токсичности. Дигоксин остается золотым стандартом в лечении правосторонней сердечной недостаточности с признаками перегрузки жидкостью. При других ее формах более эффективными являются ингибиторы АПФ и β-адреноблокаторы.

Длительная терапия простагландинами позволяет достичь эффекта обратного ремоделирования сосудов в системе ЛА, уменьшения поражения клеток и снижения гиперкоагуляции. Простагландины принимают активное участие в регуляции функции эндотелия, адгезии и агрегации тромбоцитов, воспалении, а также пролиферации клеток легочных сосудов. Таким образом, недостаточность эндогенного простаглицлина играет значимую роль в патогенезе ЛГ. Следовательно, назначение экзогенного простаглицлина (парентерально или ингаляционно) при ЛГ считается патогенетически обоснованным.

Наиболее исследованным препаратом для лечения ЛГ среди простаноидов является эпопростенол (синтетический аналог простаглицлина). Внутривенная терапия этим препаратом в течение 12 нед улучшала гемодинамику, симптомы заболевания, качество жизни больных и переносимость физических нагрузок. Прогрессивное ремоделирование правого желудочка уменьшалось, и этот положительный результат сохранялся в отдаленный период времени. В некоторых исследованиях было установлено повышение выживаемости больных, получающих данную терапию, по сравнению со стандартным лечением ЛГ. Внутривенная терапия эпопростенолом эффективна у больных с идиопатической ЛГ, при диффузных заболеваниях соединительной ткани, действию токсинов, врожденных пороках сердца с шунтированием крови справа налево III-IV ФК.

Еще один препарат группы простаноидов с доказанной эффективностью при ЛГ – илопрост – обладает большим периодом полужизни по сравнению с простаглицлином и от других простаноидов отличается стабильностью при комнатной температуре. Илопрост можно использовать как для внутривенного введения, так и в ингаляционной форме (Вентавис®, Bayer). Внутривенная терапия илопростом по своей сути и эффективности мало отличается от описанного применения эпопростенола.

**Ингаляционная терапия илопростом в отличие от системного введения препарата позволяет:**

• доставить препарат непосредственно в орган-мишень, когда действие оказывается целенаправленно на прекапилляры легких, так как они со всех сторон окружены поверхностью альвеол;

• достичь быстрого снижения среднего давления в ЛА (эффект развивается в течение первых 5-10 мин ингаляции);

• достичь интралегочной селективности; препарат прежде всего попадает в хорошо вентилируемые альвеолы, тем самым снижая возможность шунтирования крови через неventилируемые альвеолы;

• улучшить вентилационно-перфузионное соотношение, что достигается благодаря лучшей оксигенации крови.

**Именно такой способ доставки препарата способствует лучшему насыщению крови кислородом и максимальному снижению возможности возникновения побочных эффектов.**

Ингаляционная терапия илопростом улучшает гемодинамику, увеличивает дистанцию ходьбы в стандартных тестах, снижает ФК заболевания, симптомы ЛГ и улучшает качество жизни пациентов в течение 12 нед ее проведения. Эта терапия эффективна у пациентов с идиопатической ЛГ, при диффузных заболеваниях соединительной ткани, действию токсинов, врожденных пороках сердца с шунтированием крови справа налево, тромбоэмболической болезни и ЛГ III-IV ФК.

Рекомендованная доза илопроста составляет 6-9 ингаляций по 2,5 мкг ежедневно с использованием портативного распылителя, который предоставляется компанией Bayer в рамках программы «ВентаПлюс». При хорошей переносимости дозу илопроста можно повышать до 5 мкг.

Проспективные рандомизированные двойные слепые исследования (AIR и AIR-2), включавшие пациентов с идиопатической ЛГ и хронической посттромбоэмболической ЛГ III-IV ФК, подтвердили клиническую эффективность и хорошую переносимость препарата. Через 2 года лечения илопростом острый гемодинамический эффект (снижение давления в ЛА) сохранялся или нарастал, необходимость в повышении дозы из-за развития тахифилаксии отсутствовала. Были получены доказательства увеличения выживаемости при длительном лечении ингаляциями илопроста.

Два других двойных слепых контролируемых исследования (COMBI и STEP) продемонстрировали, что терапия ингаляционными формами илопроста имеет благоприятный профиль безопасности и эффективности у больных ЛГ III и IV ФК. Результаты еще одного исследования показали, что **ингаляционная терапия илопростом также эффективна у больных с прогрессирующей, несмотра на наилучшую стандартную терапию, правожелудочковой СН.** Длительные открытые исследования не показали риска увеличения числа побочных эффектов препарата и продемонстрировали возможность такой терапии улучшать выживаемость больных ЛГ. Результаты продолжения длительного наблюдения за пациентами после прекращения исследования STEP показали, что отказ от применения простаноидов может привести к ухудшению течения заболевания.

Терапия простаноидами также проводится перед трансплантацией легких или комплекса «сердце-легкие»; и именно этот вид лечения стал первым доказанным способом улучшения прогноза у больных ЛГ.

Применение антагонистов эндотелиновых рецепторов (бозентан, ситаксентан) показано для лечения идиопатической ЛГ, а также ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани. Противопоказанием является беременность, умеренная или выраженная дисфункция печени, прием циклоспоринов, глибенкламида и гиперчувствительность к компонентам препаратов. Назначение данной терапии показало повышение толерантности к нагрузкам, улучшение показателей гемодинамических и структурных изменений в легочных сосудах. При приеме антагонистов эндотелиновых рецепторов у пациентов наблюдается замедление прогрессирования заболевания, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни.

Докладна інформація про препарат міститься в Інструкції до медичного застосування.

#### ВЕНТАВИС (Илопрост)

1 ампула з 2 мл розчину для інгаляцій містить 26,8 мкг ілопросту трометамолу, що відповідає 20 мкг ілопросту.

**Показання:**

**Лікарська форма.** Розчин для інгаляцій.

• Лікування пацієнтів з первинною легеневою гіпертензією та вторинною легеневою гіпертензією середнього або тяжкого ступеня внаслідок захворювань сполучних тканин або спричиненою лікарськими засобами.

• Лікування вторинної легеневої гіпертензії середнього або тяжкого ступеня внаслідок хронічної непереносимої тромбоемболії легеневої артерії.

**Протипоказання.** Вагітність; Лактація; Патологічні стани, при яких дія препарату на тромбоцити може підвищити ризик кровотечі (наприклад, виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення, травма, внутрішньочерепна кровотеча); Тяжка ішемічна хвороба серця або нестабільна стенокардія; Інфаркт міокарда протягом останніх 6 місяців; Декомпенсована серцева недостатність за відсутності ретельного контролю лікаря; Тяжкі аритмії; Підозра на застійні явища в легенях; Цереброваскулярні захворювання (наприклад, транзиторна ішемічна атака, інсульт) упродовж останніх 3 місяців; Легенева гіпертензія внаслідок венозної оклюзії; Складові або набуті вади клапанів з клінічно важливим порушенням функції міокарда, що не пов'язані з легеневою гіпертензією; Підвищена чутливість до ілопросту або до будь-якого іншого компоненту препарату.

**Вказівки до застосування.** Застосування з інгаляторами: Для інгаляційної терапії препаратом Вентавіс слід застосовувати SE сертифікований компресорний інгалятор. Інгалятори, що підходять для інгаляції ілопросту, повинні доставляти 2,5 мкг або 5 мкг ілопросту в трубку за період 5-10 хвилин. Мас-Медіанний діаметр аерозолу становить 3-4 мкм, а загальний вихід – 0,05 – 0,4 мл/хв. Щоб мінімізувати ризик ненавмисного впливу препарату, рекомендується використовувати Вентавіс з інгаляторами з системою фільтрів або системою для запуску інгаляції та підтримувати кімнату у добре провентильованому стані.

**Побічні реакції.** Крім місцевих реакцій, спричинених введенням ілопросту шляхом інгаляції, таких як посилений кашель, побічні ефекти ілопросту пов'язані з фармакологічними властивостями простаглицліну. Найпоширеніші побічні реакції, що спостерігалися в клінічних дослідженнях, включають вазодилатацію, гіпотензію, головний біль та посилений кашель.

Синкопальний стан є поширеним симптомом самої хвороби, але також зустрічається під час терапії. Збільшення частоти синкопальних станів може бути пов'язане із загостренням захворювання або недостатньою ефективністю препарату. Периферичний набряк є дуже поширеним симптомом самої хвороби, але також зустрічається під час терапії. Збільшення частоти виникнення периферичного набряку може бути пов'язане із загостренням захворювання або недостатньою ефективністю препарату. Були поширені випадки кровотечі. Як і очікувалось у цієї популяції пацієнтів, причому при одночасному застосуванні антикоагулянтів їх частота збільшувалась.

Частота випадків виникнення кровотечі не відрізнялася для пацієнтів, які застосовували ілопрост або плацебо.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці, при температурі не вище 30°C. Не використовувати після закінчення терміну придатності!

1. Olschewski, H., et al. Diagnosis and Therapy of Chronic... Pneumologie 2006; 60: 749-771  
ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія  
© 000 «Байер»,  
04071, г. Кієв, ул. Верхній Вал, 46.  
Тел.: (044) 220-33-36; факс: 220-33-01  
www.bayer.ua

## Вентавіс – інгаляційна ефективність

Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma



- Єдиний препарат для інгаляційного лікування ЛАГ<sup>1</sup>
- Легенева селективність
- Широкі можливості для комбінованого лікування ЛАГ

**VENTAVIS®**  
илопрост



# пацієнтів тромбоемболой легочної артерії



Доклад **профессора В.И. Целуйко** был посвящен вопросам лечения и профилактики венозной тромбоемболии (ВТЭ), а также последним достижениям в области антикоагулянтной терапии:

— ВТЭ является одной из главных причин смерти в Европе. По данным статистики, больные с ВТЭ составляют 1-2% всех госпитализированных пациентов. При этом распространенность данной патологии и смертность от нее за последние 30 лет не изменились. ВТЭ также остается наиболее частой причиной внезапной смерти больных во время стационарного лечения.

Риск развития мозгового инсульта (МИ) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) при неревматической фибрилляции предсердий составляет около 5%, а по некоторым данным — 8-12%. Риск их возникновения наиболее высок в течение 1-го года после развития приступа мерцательной аритмии, а также после восстановления синусового ритма. При этом вероятность возникновения МИ и ТИА значительно возрастает при митральном пороке, особенно при стенозе.

При применении пероральных непрямы антикоагулянтов, присутствующих сегодня на рынке (например, варфарина), возникает ряд проблем. Так, их прием требует активного и рутинного наблюдения за параметрами коагуляции. При этом на подбор эффективной и безопасной дозы препарата уходит несколько дней, а уровень МНО у значительного количества пациентов все равно находится либо ниже, либо выше терапевтического окна. Кроме того, множество пищевых продуктов и лекарственных препаратов влияют на терапевтический эффект варфарина. К факторам, усиливающим эффект непрямы антикоагулянтов, относятся недостаточное поступление витамина К с пищей, гипотиреоз, острая

крови. Данный препарат избирательно действует на фактор Ха, не влияя при этом на факторы VIIa, IXa, XIa свертывающей системы крови, каликреин, тромбин, активированный С-белок, плазмин, тканевой активатор плазминогена, урокиназу, трипсин, химотрипсин, тромбоциты. Кроме свободного фактора Ха, препарат ингибирует протромбиназную активность, а также фактор Ха, связанный с фибрином.

На сегодняшний день уже завершена III фаза группы клинических исследований RECORD (RECORD 1-4), включивших в общей сложности около 12 500 пациентов, в ходе которых изучалась возможность применения ривароксабана в профилактике ВТЭ после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. Конечной точкой эффективности выступили общая смертность и венозные тромбоемболические осложнения. Ривароксабан в дозе 10 мг 1 р/сут сравнивался с эноксапарином в дозах 40 мг 1 р/сут (RECORD 1-3) и 30 мг 2 р/сут (RECORD 4).

При объединенном анализе исследований RECORD 1-3 было показано, что применение ривароксабана позволяет снизить частоту первичных конечных точек через 2 нед после начала лечения на 55%, а через 5 нед — на 62% по сравнению с эноксапарином ( $p < 0,005$  и  $p < 0,001$  соответственно). При этом частота массивных кровотечений через 2 нед находилась на одном уровне в обеих группах (0,2%), а через 5 нед была сопоставима (в группе эноксапарина — 0,2%, в группе ривароксабана — 0,3%;  $p = 0,3$ ).

Таким образом, впервые было показано, что у пациентов, которым были проведены крупные ортопедические операции, новый антикоагулянт ривароксабан оказался значительно более эффективным, чем подкожно вводимый эноксапарин.

На сегодняшний день показанием к применению Ксарелто (ривароксабана) является профилактика ВТЭ после обширных оперативных ортопедических вмешательств на нижних конечностях. Его назначают по 1 таблетке (10 мг) 1 р/сут. Данный препарат одобрен к применению

в Евросоюзе с октября 2008 г., в Украине — с 12 декабря 2008 г.

В настоящее время в ряде исследований изучаются возможности применения ривароксабана в других областях. Так, в испытании MAGELLAN данный препарат применяется с целью профилактики ВТЭ у мало-подвижных и тяжелобольных пациентов, в ROCKET AF — для профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий, в ATLAS ACS — для вторичной профилактики острого коронарного синдрома (ОКС).

алкогольная интоксикация, прием антибиотиков, сульфаниламидов, аллопуринола, амиодарона, аспирина, клофибрата, ранитидина, тиреоидных гормонов, симвастатина, тиклопидина, хинидина. В связи с вышеперечисленным варфарин в терапевтических дозах часто вызывает серьезные геморрагические осложнения.

Таким образом, необходимость создания новых молекул с антикоагулянтным действием не вызывает сомнения. Современная наука активно работает в этом направлении. Сегодня известны ривароксабан, аписксабан, дабигатран и другие.

Ривароксабан (Ксарелто®, Bayer) является прямым таблетированным ингибитором фактора Ха. Его период полувыведения составляет 7-11 ч, а прием не требует рутинного мониторинга лабораторных показателей свертывания

Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование ATLAS ACS TIMI 46 проходило в 27 странах (297 центров) и включило 3491 пациента после ОКС. Рандомизация проводилась на 1-7-е сутки от момента госпитализации по поводу ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардии со смещением сегмента ST либо суммой баллов по шкале TIMI  $\geq 3$ . Исключались лица с противопоказаниями к антиромботической терапии, внутривенным кровоизлиянием в анамнезе, необходимостью приема варфарина, с запланированным черескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в течение 30 сут после

рандомизации, кардиогенным шоком, тяжелой почечной или печеночной дисфункцией, предполагаемой продолжительностью жизни менее 6 мес. Перед рандомизацией участники были разделены на 2 группы. В первую вошли пациенты, которым был назначен только аспирин в дозе 75-100 мг в сутки ( $n=761$ ), во вторую — больные, которые принимали аспирин и тиенопиридин ( $n=2730$ ). В каждой группе участники рандомизировались на прием плацебо или ривароксабана. Последний изучался в 3 дозировках (5, 10 и 20 мг/сут) в 1-й группе и в 4 дозировках (5, 10, 15 и 20 мг/сут) во 2-й. При этом суточная доза препарата исследования принималась за 1 или 2 приема. Таким образом, всего было 14 подгрупп активной терапии. Во всей группе исследования за счет применения нового прямого антикоагулянта было получено снижение риска возникновения конечных точек (смерти, ИМ, инсульта) с 5,5 до 3,9% (ОР 0,69; 0,50-0,96;  $p=0,0270$ ) с дозозависимым увеличением риска кровотечений.

Таким образом, в исследовании II фазы ATLAS ACS-TIMI 46 было показано, что добавление перорального антикоагулянта ривароксабана к стандартной антиромботической терапии ОКС аспирином или аспирином и тиенопиридином сопровождалось снижением риска основных ишемических событий (смерти, ИМ, инсульта). На основании анализа показателя «эффективность/безопасность» для дальнейшего долгосрочного исследования ATLAS ACS-TIMI 51 были выбраны дозы препарата 2,5 и 5 мг 2 р/сут.

В исследовании ATLAS ACS TIMI 51, которое опирается на результаты предыдущего



TIMI 46 (II фаза), на данный момент включено 16 тыс. пациентов. Его цель — определить, способствует ли ривароксабан дополнительному снижению риска кардиоваскулярной смерти, ИМ или ишемического инсульта у пациентов с ОКС после отмены инъекционных антикоагулянтов (эноксапарина, фондапаринукса). Набор пациентов в исследование продолжается.

Исследование MAGELLAN на сегодня включает 8 тыс. пациентов. Его целью является сравнение эффективности ривароксабана и эноксапарина в профилактике ВТЭ у мало-подвижных пациентов терапевтического профиля с тяжелой сердечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, острыми инфекциями, пневмониями, хронической венозной недостаточностью и др. Набор пациентов также продолжается.

Таким образом, уже сегодня можно констатировать, что прием ривароксабана ассоциируется со значительным снижением симптоматической и бессимптомной венозной тромбоемболии и тромбоемболии крупных вен. Он обладает значительным потенциалом к дальнейшему снижению числа повторных сердечно-сосудистых эпизодов у пациентов, перенесших ОКС, в проводимых в настоящее время исследованиях. Данный факт позволяет ожидать значительного расширения спектра применения ривароксабана в ближайшее время.

Подготовил **Дмитрий Демьяненко**



## Проводимые и завершенные клинические исследования III фазы

### Показания к кратковременному применению

Профилактика ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА) у пациентов после ТЭТС и ТЭКС → **RECORD 1,2,3,4**

Профилактика ВТЭ у и мало-подвижных тяжело больных → **MAGELLAN**

### Показания к длительному применению

Лечение и вторичная профилактика ТГВ и ТЭЛА → **einstein**

Профилактика инсульта у пациентов при мерцательной аритмии → **ROCKET AF**

Вторичная профилактика острого коронарного синдрома → **ATLAS ACS TIMI 51**



алкогольная интоксикация, прием антибиотиков, сульфаниламидов, аллопуринола, амиодарона, аспирина, клофибрата, ранитидина, тиреоидных гормонов, симвастатина, тиклопидина, хинидина. В связи с вышеперечисленным варфарин в терапевтических дозах часто вызывает серьезные геморрагические осложнения.

**Перший таблетований прями інгібітор Ха фактора**

**Ксарелто®**  
РИВАРОКСАБАН

**Новий стандарт антикоагулянтної терапії**

**ДОСЛІДЖЕННЯ RECORD 1-4<sup>1,2</sup>**

TГВ – тромбоз глибоких вен; ТЭЛА – тромбоемболія легочної артерії; RRR – відносне зниження ризику; RRR: 88%; ( $p < 0,001$ ); RRR: 66%; ( $p < 0,008$ ).

1. Eriksson B.L., Borris L.C., Friedman R.J., et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358(26):2765-2775.

2. Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C., et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358(26):2776-2786.

**СКРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ.** Склад: 1 таблетка, овальна білого кольору, містить 10 мг ривароксабану. Показання до застосування. Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) у пацієнтів, яким проводяться великі ортопедичні оперативні втручання на нижніх кінцівках. Протипоказання. Підвищена чутливість до ривароксабану або до допоміжних речовин препарату. Клінічно значима активна кровотеча (наприклад, внутрішньочеревна кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча). Загорвання печінки, що супроводжується коагулопатією, що супроводжується підвищенням рівня трансамінів (включючи АЛТ, АСТ), післяопераційної крововиливу (включючи післяопераційну анемію й кровотечу з рани). Частота виникнення від  $\geq 0,1\%$  до  $< 1\%$ : тромбозитопенія (включючи підвищення кількості тромбоцитів), талкадія, закрет, діарея, біль у черевній порожнині й шлунково-кишковому тракті (включючи біль у верхній частині черевної порожнини, дискомфорт у шлунку), диспепсія (включючи дискомфорт в епігастрії), сухість у роті, блювання, локалізований набряк, погані самопочуття (включючи втоми, астено), ліхоманка, периферичний набряк, секрети з рани, підвищення рівня ліпидів, ангідиоз, біль у кінцівках, запаморочення, головний біль, сенсорний стан (включючи втрату свідомості), нервова недостатність (включючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), свербіж (включючи поодинокі випадки генералізованого свербіжу), висипання, кропив'янка (включючи поодинокі випадки генералізованого кропив'янки), набіж, гіпотензія (включючи зниження артеріального тиску, гіпотензію при проведенні процедури), крововилив (включючи гематому й поодинокі випадки крововиливу в м'язи), шлунково-кишкові геморагії (включючи кров'янисту сечу, гематурию (включючи присутність крові в сечі), кров'янисті виділення із статевих шляхів (включючи менорagio), носові кровотечі. Частота виникнення від  $\geq 0,01\%$  до  $< 0,1\%$ : порушення функції печінки, алергічний дерматит, підвищення рівня кон'югатованого білірубину (при супутньому підвищенні АЛТ або без нього). Детальна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

**ТОВ «Байер»:** 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 46  
Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01  
[www.bayer.ua](http://www.bayer.ua)

**Bayer HealthCare**  
Bayer Schering Pharma

**Більш ефективно знижує відносний ризик ТГВ/ТЕЛА порівняно з еноксапарином:**

**при протезуванні кульшового суглоба на 88%**

**при протезуванні колінного суглоба на 66%**

**Має сприятливий профіль безпеки<sup>1,2</sup>**

**1 таблетка 1 раз на добу**