

КЛЕКСАН®

еноксапарин



- Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями¹
- Наявність мультидозового флакона²
- Шприц-доза з захисною системою голки²



Доведений та передбачуваний захист¹

Коротка інформація про препарат: Клексан®, розчин для ін'єкцій. Клексан® 300, PC UA/10143/01/01, Наказ МОЗ №715 від 10.10.2014; Клексан® 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, PC UA/7181/01/01, Наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Клексан® 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, 4000 анти-Ха МО/0,4 мл, 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, PC UA/7182/01/01, Наказ МОЗ № 257 від 30.04.2015. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. **Код АТС В01А В05.** **Показання:** Клексан® 300, Клексан® 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, 4000 анти-Ха МО/0,4 мл. Профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним і високим тромбогенним ризиком; профілактика тромбоутворення в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу; Клексан® 4000 анти-Ха МО/0,4 мл. Профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які знаходяться на постільному режимі у зв'язку з гострими терапевтичними захворюваннями: серцевою недостатністю (III або IV клас за класифікацією NYHA), гострою дихальною недостатністю, гострим інфекційним або ревматичним захворюванням за наявності принаймні ще одного фактора ризику венозної тромбоемболії; Клексан® 300, Клексан® 8000 анти-Ха МО/0,8 мл. Лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, що супроводжується тромбоемболією легеневої артерії або без неї та не має тяжких клінічних симптомів, за винятком тромбоемболії легеневої артерії, яка вимагає лікування тромболітичним засобом або хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевацією сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, до яких можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також без неї. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину, гепарину або його похідних, в тому числі інших НМГ. Наявність в анамнезі тяжкої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ТТ) типу II, що була спричинена нефракціонованим гепарином або НМГ. Через відсутність відповідних даних препарат не застосовують у хворих з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну, розрахований за формулою Кокрофта, 30 мл/хв), за винятком пацієнтів, що перебувають на діалізі. **Поширені побічні реакції:** геморагічні прояви, тромбоцитопенія, безсимптомне та оборотне підвищення рівня тромбоцитів, алергічних реакцій, остеопороз, тимчасове підвищення рівнів трансаміназ, гіперкаліємія. **Категорія відпуску.** За рецептом.

¹ Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. 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. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

² Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170.

¹ Коротка інформація про препарат: Клексан®, розчин для ін'єкцій. Клексан® 300, Наказ МОЗ №715 від 10.10.2014; Клексан® 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, PC UA/7181/01/01, Наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Клексан® 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, 4000 анти-Ха МО/0,4 мл, 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, PC UA/7182/01/01, Наказ МОЗ № 257 від 30.04.2015. SAUA.ENO.16.06.0279.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»

Україна, 01033, Київ, вул. Жилианська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua



SANOFI

Ю.В. Давыдова, д. мед. н., профессор, руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии;
А.А. Огородник, к. мед. н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Основные принципы профилактики тромбозмембраноческих нарушений при беременности и в послеродовом периоде



Ю.В. Давыдова

Венозная тромбоземболія (ВТЭ) включає в себе тромбоз глибоких вен і тромбоз легочної артерії, представляє собою одне з найбільш розповсюджених серйозних ускладнень вагітності і в наші часи є ведучою причиною материнської захворюваності і смертності в розвиваючихся країнах світу. В останні два десятиліття з'явилися нові дані, свідчать про зв'язок між ВТЭ і вродженими і придбаними тромбоземболіями, що, в свою чергу, ускладнює проведення адекватної і доказано обґрунтованої тромбоземболіопрофілактики.

Незважаючи на всі сучасні стратегії і методи профілактики зберігається достатньо високий рівень захворюваності ВТЭ. Частота тромбоземболії легочної артерії (ТЭЛА) у вагітних з нелікованою тромбоземболією глибоких вен становить 13-24%, смертність – 12-15%. При нелікованої тромбоземболії септичних тазових вен частота ТЭЛА досягає 33%.

В свою чергу, при своєчасно і правильно призначеної терапії можна досягти зниження ризику ТЭЛА до 0,7-4,5% і зниження ризику материнської смертності до 0,7%.

Учитывая все вышесказанное, необходимо ответить на несколько основных вопросов.

Почему в период беременности и в послеродовом периоде повышается риск тромбоземболоческих осложнений?

Вагітність і послеродовий період асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ВТЭ – від 0,61 до 1,72 на 1000 родов. Порівняно з небеременними жінками одного і того ж віку ймовірність розвитку ВТЭ в 4-5 раз вище при вагітності і після родов. Незважаючи на різні дані, отримані в дослідженнях, є очевидною зв'язок між частотою ВТЭ і антенатальним і постнатальним періодом. Також слід відзначити, що в послеродовому періоді частота ВТЭ підвищується в 5 раз порівняно з дородовим періодом.

Повищення ризику розвитку ВТЭ в час вагітності пов'язано з тим, що в цей час вагітності відзначаються всі три елементи триади Вирхова: стаз, судинна травма і гіперкоагуляція.

Фактори, що впливають на підвищення ризику розвитку тромбоземболії в час вагітності:

- порушення цілості судин тазу (кесарево розсічення);
- придбанний дефіцит антитромбіна (нефротический синдром, преєклампсія);
- дисбаланс гормонів (синдром гіперстимуляції яєчників, багатоплідна вагітність);
- тромбоземболія;
- сімейний анамнез ТЭ;
- вік >35 років;
- родов більше 3;
- ожиріння;
- іммобілізація;
- куріння;
- варикозна хвороба (флебіти);
- запальні захворювання кишечника (ВЗК);
- будь-який стан, що вимагає введення постійного катетера;
- підвищення факторів згортання (фібриноген, VII, VIII, IX, X);
- зниження протеїна S;
- порушення фібринолізу (плацента виділяє інгібітори фібринолізу);
- венозний стаз і компресія нижньої порожньої вени.

Повищення внутрішньочеревного тиску і здавлення вена cava збільшеною маткою призводить до зниженню швидкості кровотоку і підвищенню венозного тиску в венах нижніх кінцівок. Крім того, підвищення концентрації циркулюючого в крові прогестерону поряд з посиленням місцевого синтезу простагландинів і оксиду азоту призводить до збільшенню ємності глибоких вен. Описані вище зміни викликають відносне посилення венозного застою, який наростає з збільшенням терміну вагітності. Крім того, прослідковується тенденція

к більш вираженню застою в лівій нижній кінцівці. Слід пам'ятати, що зниження венозного тиску в сукупності з ураженням ендотелію і активація прокоагуляційної системи ендотелію можуть зберігатися ще в течение 6 тижнів після родов.

Ураження ендотелію може статися в час кесаревого розсічення або в результаті проведення оперативних маніпуляцій в час родов, також може асоціюватися з такими ускладненнями, як преєклампсія, в етіології якої ведучою роллю належить ендотеліальної дисфункції. Нарешті, навіть фізіологічно протікаюча вагітність пов'язана з прокоагуляційними змінами системи гомеостазу. Активність більшості протромботических факторів зростає, концентрація деяких антикоагуляційних факторів знижується і одночасно знижується фібринолітична активність.

Все вищеперелічені зміни призводять до того, що частота ВТЭ у жінок репродуктивного віку зростає з 1 випадку на 10 000 в рік до 1 на 1000 серед вагітних і жінок після родов.

Как оценить риск тромбоземболоческих осложнений при беременности и в послеродовом периоде?

В августі 2014 г. в «Європейському кардіологічному журналі» (European Society of Cardiology) були опубліковані рекомендації по діагностиці і веденню тромбоземболії легочної артерії.

Крім того, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) опублікували оновлені рекомендації по ВТЭ і вагітності.

В 2011 г. D. Schoenbeck і соавт. розробили шкалу стратифікації ризику в час вагітності.

Фактор ризику	Бали
Вік >35 років	0,5
Вага >120 кг	0,5
Епізод ВТЭ у родствеників 1-й і 2-й ступеня родства	0,5
Предыдущий неакушерский спровоцированный эпизод ВТЭ	1
Предыдущий эпизод ВТЭ на фоне приема оральных контрацептивов	2
Предыдущий акушерский эпизод ВТЭ	2
Дефіцит антитромбіна	3
Дефіцит протеїна С	1,5
Дефіцит протеїна S	1
Мутація фактора V Лейден	1
Мутація гена протромбіна (G20210A)	1
Антифосфоліпідні антитіла	1

<1 бала – без фармакологічної тромбоземболіопрофілактики.

1-1,5 бала – застосування низкомолекулярних гепаринів (НМГ) до 6 тижнів після родов.

2-2,5 бала – застосування НМГ з 28-ї тижня вагітності до 6-ї тижня після родов.

≥3 бала – застосування НМГ в течение всієї вагітності і 6 тижнів після родов.

Особливе значення має стратифікація ризику і виділення найбільш значимих факторів, що впливають на збільшення ризику ВТЭ, придбають при спостереженні і родорозрешенні вагітних жінок, до яких належать до групи високого перинатального ризику.

К основним факторам ризику в клініці екстрагенітальної патології належать:

- тромбоз глибоких вен (ТГВ) в анамнезі;
- вік >35 років;
- ожиріння;
- онкопатологію в анамнезі;
- знову виявлену онкопатологію;
- хіміотерапію;
- варикозне розширення вен;
- катетеризацію центральної вени;
- комбіновані оральні контрацептиви;
- прийом еритропоетину;
- ВЗК;
- нефротический синдром;
- антифосфоліпідний синдром;
- системну червону вовчанку, аутоімунний гепатит, ревматоїдний артрит;
- мієлопроліферативні захворювання;
- вроджену тромбоземболію;
- травму.

Що стосується вагітних з кардіальною патологією, то в окрему групу слід виділити жінок, що мають дуже високий ризик тромбоземболії з найбільш драматичним розвитком.

К ним належать пацієнтки, у яких:

- штучні клапани серця;
- стенти коронарних судин;
- аритмія.

Каковы риски для матери и плода при проведении антикоагулянтной терапии во время беременности?

Приймаючи рішення про проведення антикоагулянтної терапії в час вагітності, необхідно пам'ятати про баланс двох основних складових: ризику для плода і ефективності/безпеки для матері. Тому почнемо з антагоністів вітаміну К: метаболіти цих препаратів проникають через плаценту і можуть мати тератогенний ефект, викликаючи геморагічні ускладнення у плода і неврологічний дефіцит в майбутньому. В зв'язку з цим слід припинити прийом антагоністів вітаміну К до 6-ї тижня вагітності і замінити його на більш безпечні НМГ. Найбільш ефективним і вивченим в цьому відношенні є еноксапарин (Клексан). Він значно зменшує ризик розвитку варфаринової ембріопатії. Необхідно підкреслити, що вагітні були виключені з участі в клінічних дослідженнях оцінки впливу нових оральних антикоагулянтів (НОАК), дабігтрана, ривароксібана, апіксабана, едоксабана, так як всі ці препарати проникають через плаценту, і ступінь їх негативного впливу на плод невідомо, рівно як і інші

репродуктивні ризики. Оpubліковані окремі результати робіт по використанню фондапаринукса в час вагітності. Відомо, що він проникає через плаценту в малі кількостях, але більшість опублікованих робіт включають дані про початок застосування цього препарату в другому триместрі, а іноді і пізніше.

Нефракціонований гепарин (НФГ), НМГ і данапароїд (гепариноїд) не проникають через плаценту і безпечні для плоду. Незважаючи на те, що НФГ давно використовується для профілактики і лікування тромбоемболічних порушень, НМГ мають ряд переваг: кращий профіль безпеки, низьку частоту кровотечень, гепарин-індуцovanу тромбоцитопенію, гепарин-асоційованого остеопороза.

Рекомендації

1. Лікар будь-якої спеціальності, консультуючий жінку репродуктивного віку, яка отримує тривалу/пожиттєву терапію антагоністами вітаміну К або новими прямими оральними антикоагулянтами, зобов'язаний надати їй інформацію про можливі ризики для плоду.

2. При профілактиці і лікуванні жінок з ТГВ в перипартальний період перевагу надають НМГ. Виключення становлять жінки з тромбоцитопенією, індукваного гепарином – ГИТ (при даній вагітності або в анамнезі), а також з вираженими порушеннями функції нирок (в цьому випадку перевагу надають НФГ).

3. Якщо жінка, яка отримує НОАК, планує вагітність, необхідно перевести її на виробні кумарини або НМГ до зачаття. В разі несвоєчасності переходу на інший препарат повинен бути проведений негайно, як тільки вагітність підтверджена.

4. Якщо у жінки є місце важка алергічна реакція на НФГ або НМГ, а також ГИТ, необхідно призначити данапароїд або фондапаринукс. Особливу увагу слід приділити правильності дозування цих препаратів перед розродженням.

5. Завжди слід врахувати баланс двох основних складових: ризику для плоду і ефективності/безпеки для матері, базуючись на оцінці безпеки антикоагулянтів за класифікацією FDA (табл. 2).

Якщо? Які ризики при проведенні антикоагулянтної терапії в період грудного вигодовування?

Не метаболіти варфарину, широко застосовуються в США і Великобританії, не метаболіти аценокумарола, більш часто застосовуються в ЕС, не визначаються в грудному молоці. Це означає, що жоден з цих препаратів не призводить до антикоагулянтних ефектів у новонародженого, мати якого отримує дані антикоагулянти в період лактації. Незначельні кількості НМГ визначались в грудному молоці, однак необхідно пам'ятати, що біодоступність гепарину при пероральному застосуванні мінімальна, тому майже відсутнє наявність метаболітів НМГ в молоці буде мати клінічний ефект для новонародженого.

До цих пор немає переконливих даних про екскреції метаболітів фондапаринукса в грудне молоко годуючих жінок, тому можливі ефекти для новонародженого невідомі. Тем не менше виробник наполягає на надзвичайно обережному застосуванні фондапаринукса при грудному вигодовуванні, що означає його відмінність від впливу пероральних форм гепаринів.

В літературі не представлено даних про вплив НОАК на новонародженого при грудному вигодовуванні, однак виробники наполягають на неможливості застосування цих препаратів в період лактації.

Згідно з керівництвом по профілактиці тромбозів (в відмінності від повних схем антикоагулянтної терапії), в 2008 г. рекомендаціями АССР були виділені профілактичні і середні дози гепарину. Середні дози НФГ вводять підкожно кожні 12 годин з урахуванням показателів анти-Ха, які повинні відповідати 0,1-0,3 ЕД/мл, або НМГ в дозі 40 мг, які призначаються кожні 12 годин.

В останніх рекомендаціях RCOG і АССР визначені принципи ідентифікації дозування НМГ як профілактичної і середньої дози і схеми дозування НФГ в тих випадках, коли НМГ

Таблиця 2. Профіль безпеки антикоагулянтних препаратів у вагітних і годуючих грудью жінок за класифікацією FDA

Діюча речовина	Категорія	Беременні		Дані дослідження, проведені в госпиталі г. Денія (Іспанія)
		Категорія безпеки по FDA	Категорія безпеки по FDA	
Аценокумарол	Антикоагулянт	X	Немає	Безпечно для дитини
Ацетилсалicylic acid	Нестероїдні протизапальні препарати (НПВП)	C/D	Немає	Відносно безпечно для дитини
Антитромбін	Антитромботичне засіб	B	Немає даних	Немає даних
Беміпарин	Антикоагулянт	C	Немає даних	Безпечно для дитини
Клопидогрел	Антиагрегант	B	Немає даних	Небезпечно для дитини
Дабігатран	Антикоагулянт	X	Немає даних	Небезпечно для дитини
Дальтепарин	Антикоагулянт	B	Так	Безпечно для дитини
Еноксапарин	Антикоагулянт	B	Так	Безпечно для дитини
Фондапаринукс	Антикоагулянт	B	Немає даних	Безпечно для дитини
Гепарин	Антикоагулянт	C	Так	Безпечно для дитини
Надропарин	Антикоагулянт	B	Немає даних	Безпечно для дитини
Протамін	Антагоніст гепарину	C	Немає даних	Відносно безпечно для дитини
Ривароксабан	Антикоагулянт	X	Немає	Немає даних
Тинзапарин	Антикоагулянт	B	Немає даних	Безпечно для дитини
Транексамовий кислота	Антифібринолітик	B	Так	Безпечно для дитини
Трифлузал	Антиагрегант	Немає даних	Немає даних	Немає даних
Варфарин	Антикоагулянт	X	Так	Безпечно для дитини

не можуть бути використані або коли перевагу надають НФГ (наприклад, у пацієнтів з порушенням функції нирок). Навпаки, в останніх рекомендаціях RCOG виділено «низькодозований» режим НФГ і «профілактичний» режим НФГ і НМГ. Повні режими антикоагуляції називаються скорективованою дозою по АССР і лікувальною або терапевтичною по RCOG і АСОГ.

На сьогоднішній день є результати дослідження послідовних рівнів анти-Ха. Пікові рівні анти-Ха були нижчі у вагітних жінок порівняно з невагітними, різниця була пов'язана з збільшенням кліренсу еноксапарину. Хоча пікові рівні анти-Ха на стабільній дозі 40 мг еноксапарину знизились з $0,47 \pm 0,13$ МЕ/мл в I триместрі до $0,32 \pm 0,08$ МЕ/мл в III триместрі вагітності ($p=0,002$), обидва ці середні значення знаходились в межах рекомендованого діапазону керівництва по профілактиці тромбозів. В поточний час не існує мінімального значення анти-Ха активності з доведеним ефектом запобігання тромбозу. В одній з публікацій представлені дані 321 анти-Ха у 77 пацієнтів, які отримували НМГ як профілактику ВТЭ. В групі, де 62% пацієнток отримували НМГ 2 р/день, тільки 59% знаходились в діапазоні профілактики (визначеної як 0,2-0,4 МЕ/мл), незважаючи на корекції послідовних доз, а 26% були нижчі і 15% – вище необхідного рівня. Очевидно, що правильним підходом в групі

високого ризику (механічні штучні клапани серця) є титрування доз НМГ під контролем анти-Ха, що було запропоновано в 2016 г. на 4-му Конгресі «Кардіальні проблеми при вагітності».

Рекомендації

- НФГ, НМГ, варфарин і аценокумарол можуть застосовуватися у годуючих жінок.
- НОАК не повинні бути використані в період лактації.

Як правильно проводити антикоагулянтну терапію в час вагітності і в післяродовому періоді?

Вирішення, стосуючі профілактичного застосування антикоагулянтів в час вагітності і післяродового періоду, безпосередньо залежать від балансу ризику розвитку ВТЭ і ризику профілактики тромбоемболічних ускладнень.

Для забезпечення успіху медикаментозної тромбопрофілактики необхідно визначити групу високого ризику розвитку ВТЭ, так як саме у цих пацієнтів в співвідношенні користь/ризик завжди переважає користь.

В сучасних шкалах тромбоемболічних ускладнень (Caprini, Khorana A.) враховуються фактори, необхідні для більш точного розрахунку ймовірного ризику. К ним відносяться: наявність ВТЭ в анамнезі; наявність ВТЭ в сімейному анамнезі; наявність діагностованої тромбофілії і її клінічних факторів; кесарево розтин; тривала дорожня іммобілізація; збільшення індексу маси тіла, а також значущі ускладнення вагітності і супутні захворювання.

Необхідно підкреслити, що тромбопрофілактика в час вагітності, як правило, включає в себе підкожні ін'єкції НМГ в тривале час, тобто має місце «медикалізація» вагітності. Незважаючи на те, що профілактична терапія НМГ є безпечною для плоду і значально зменшує ризик небажаних ісходів для матері, все-таки вона залишається достатньо затратною, вимагає ін'єкцій, а іноді і проведення планового розродження, щоб зробити можливою епідуральну анестезію.

Особливо слід підкреслити, що в час вагітності необхідна доза НМГ розділяється на дві введення в день.

Нами запропоновано покроповий підхід до проведення тромбопрофілактики.

- Визначити фактори ризику ВТЭ.
- Визначити метод тромбопрофілактики. Виявити наявність протипоказань до проведення.
- Ввести необхідні препарати в адекватній дозі (табл. 3).

Шаг 4. Оцінити ефективність, виявити необхідність додаткових методів або препаратів.

Цілесловним є проведення аудиту ефективності проведеної профілактики. Такий підхід дозволяє удосконалити і оптимізувати лікування, що, в свою чергу, призведе до зменшення захворюваності і смертності від ВТЭ.

Таблиця 3. Рекомендовані дози НМГ у вагітних (RCOG, 2015)

Суточна доза	Препарат	
	Еноксапарин	Дальтепарин
Профілактична середня < 50 кг 50-90 кг 91-130 кг 131-170 кг > 170 кг	20 мг 40 мг 60 мг* 80 мг* 0,6 мг/кг*	2500 ЕД 5000 ЕД 7500 ЕД* 10 000 ЕД* 75 ЕД/кг*
Профілактична висока (проміжкова) 50-90 кг	80 мг*	10 000 ЕД*
Лікувальна до родов після родов	2 мг/кг* 1,5 мг/кг*	200 ЕД/кг* 150 ЕД/кг*

* Доза зазвичай розділяється на 2 ін'єкції.