

КЛЕКСАН®

еноксапарин



- Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями¹
- Наявність мультидозового флакона²
- Шприц-доза з захисною системою голки³



Доведений та передбачуваний захист¹

Коротка інформація про препарат: Клексан®, розчин для ін'єкції. 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 B01A 005.** **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 тромботичним ризиком; профілактика тромбоемболії 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 ацетилсалicyловою 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. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до еноксапарину, гепарину або його похідних, в тому числі інших НМГ. Наявність в анамнезі тяжкої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ПТ) 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. **Повищені побічні реакції:** геморагічні прояви, тромбоцитопенія, безсимптомна та оборотна підвищення рівня тромбоцитів, алергічних реакцій, остеопороз, тимчасове підвищення рівня трансаміназ, гіпокальціємія. **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.

³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Клексан® 300, Наказ МОЗ №715 від 10.10.2014

⁴ Інструкції для медичного застосування лікарського засобу 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.16.07.0317.

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

Профилактика тромбоемболических осложнений в терапевтической практике: от оценки факторов риска к выбору антикоагулянта

В третий день XVII Национального конгресса кардиологов Украины (21-23 сентября, г. Киев) специальная сессия была посвящена практическим аспектам профилактики и лечения венозных тромбоемболий (ВТЭ) у терапевтических больных. Как показывают госпитальные регистры развитых стран, проблема высокой смертности от ВТЭ остается актуальной, несмотря на изданные междисциплинарные рекомендации и доступность средств профилактики. В Украине статистика ВТЭ вообще не ведется, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний «списывается» в основном на ишемическую болезнь сердца. Поэтому мы в очередной раз поднимаем данную проблему на страницах нашего издания и предлагаем ознакомиться с мнениями ведущих отечественных специалистов.

Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко напомнил слушателям механизмы развития венозных тромбозов и проанализировал некоторые причины растущей смертности от тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА).



Понятие ВТЭ включает два взаимосвязанных осложнения — тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА. ТГВ — это стеноз или окклюзия глубоких вен нижних конечностей или малого таза образовавшимися в них тромбами.

Три ключевых фактора тромбообразования описал еще 170 лет назад Рудольф Вирхов: замедление кровотока, повреждение стенки сосуда и повышение свертывающего потенциала крови. Рано или поздно тромбы или их фрагменты из венозной системы через нижнюю полую вену мигрируют в сердце, а оттуда — в малый круг кровообращения, вызывая эмболизацию легочных артерий.

Венозный тромбоз может прогрессировать медленно и незаметно. Важно осознать, что профилактика ТГВ — это предотвращение фатальной ТЭЛА, которая является финальным событием в этой патологической цепочке. Вместе с тем ТЭЛА часто остается нераспознанной даже в стационаре из-за скрытого течения.

По данным анализа регистров 6 европейских стран, только у 7% больных, умерших от ТЭЛА, данное осложнение было диагностировано при жизни. Большую часть в структуре смертности занимает недиагностированная ТЭЛА — 59%, еще 34% приходится на внезапную смерть от ТЭЛА. Несмотря на наличие доказательно обоснованных рекомендаций по профилактике ВТЭ и большого арсенала антитромботических препаратов, в 2004 г. в Европе было зарегистрировано 317 тыс. смертей от ТЭЛА, а в 2014 г. — уже 500 тыс. (Cohen et al., 2007; Konstantinides et al., 2014), что заставляет нас снова и снова анализировать практику и признавать ошибки.

Около 2/3 случаев ТЭЛА, включая фатальные, происходят вне медучреждений, но 30-40% жертв ТЭЛА перед этим лечились в стационаре, и факторы риска не получили должной оценки со стороны медперсонала. Анализ данных 34,4 тыс. госпитализированных пациентов терапевтического профиля из регистра ENDORSE показал, что факторы риска ТГВ и ТЭЛА обнаруживаются у 41% больных. Эти факторы тромбообразования многообразны

и присутствуют в практике разных специалистов терапевтического и хирургического профиля: иммобилизация, дилатация камер сердца и сердечная недостаточность (СН), инсульт, инфекции, заболевания почек и др.

Умеем ли мы правильно интерпретировать эти факторы риска? По данным украинского исследования «Территория безопасности» (А.Н. Пархоменко и соавт., 2015), решение о назначении антикоагулянтов часто не соответствовало стратифицированному риску развития ВТЭ у госпитализированных больных, что говорит о недостаточном понимании врачами показаний к назначению тромбопрофилактики (рис. 1).

Например, характерна недооценка риска у пациентов, которые перенесли острый коронарный синдром (ОКС) и интервенционные вмешательства. Согласно европейским рекомендациям по ведению пациентов с ОКС (ESC, 2015) после стентирования коронарных артерий следует прекратить введение антикоагулянтов, если нет другого показания. Но таким показанием может быть высокий риск венозного тромбоза, который должен быть оценен так же, как ишемический риск

и риски кровотечений. Например, пациент с застойной СН, перенесший ОКС и реваскуляризацию, находится в стационаре на постельном режиме более 3 дней, набирает по шкале Падуа более 4 баллов, что соответствует высокому риску развития ВТЭ. В данном случае после стентирования следует продолжить антикоагулянтную терапию в профилактических дозах.

Длительность антикоагулянтной профилактики ВТЭ имеет не меньшее значение для прогноза, чем своевременное распознавание факторов риска. По данным исследования «Территория безопасности», около 20% пациентов с ОКС и 33% пациентов с СН получали антикоагулянты короткими курсами 1-5 дней (рис. 2), что не соответствует рекомендациям по длительности тромбопрофилактики (6-14 дней). В то же время у части больных с оценкой по шкале Падуа менее 4 баллов необоснованно применялись антикоагулянты, что подвергает их риску кровотечений без доказанной пользы в профилактике ВТЭ.

Вместе с тем в Украине издано несколько документов, на которые могут опираться в своей работе врачи разных специальностей при оценке риска развития ВТЭ и назначении лечения.

— Унифицированный клинический протокол МЗ Украины по оказанию медицинской помощи пациентам с ТЭЛА (находится на утверждении в МЗ Украины);

— Национальные междисциплинарные клинические рекомендации «Венозный тромбоемболизм: диагностика, лечение и профилактика» 2011 г. (обновлены в 2016 г., над их составлением работали представители 15 специальностей);

— Рекомендации Ассоциации кардиологов Украины по диагностике и лечению ТЭЛА (2016).

Таким образом, ВТЭ — это междисциплинарная проблема, с которой в своей практике может столкнуться врач любой специальности. Поэтому мы проводим круглые столы с участием неврологов, хирургов, онкологов и других специалистов с целью обмена мнениями и улучшения качества профилактики ВТЭ в Украине.

Заведующий инсультным центром МЦ «Универсальная клиника «Оберіг» (г. Киев), кандидат медицинских наук Юрий Владимирович Фломин прокомментировал проблему ВТЭ с точки зрения невролога.

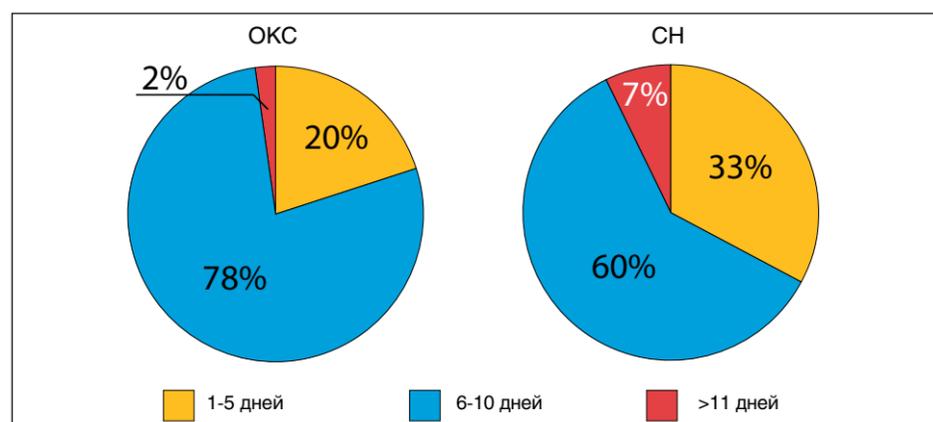
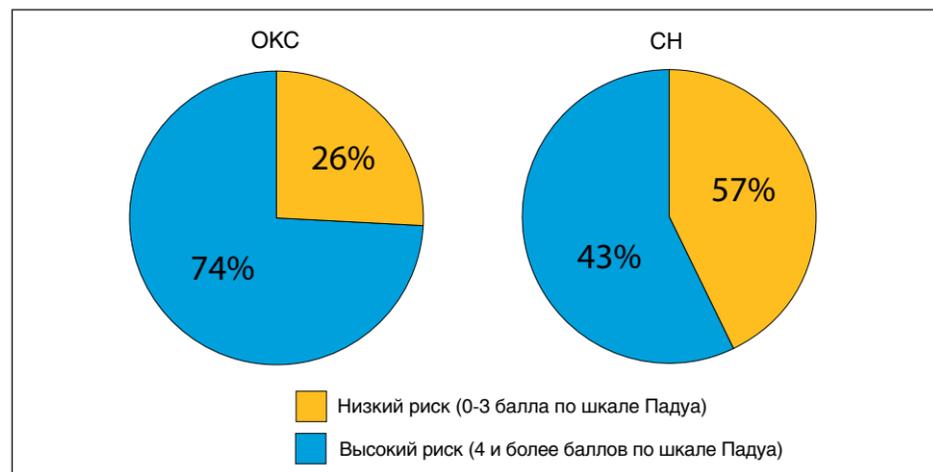


Пациент с инсультом является классическим примером терапевтического больного с повышенным риском ВТЭ. В нашем инсультном центре обязательная оценка риска и антикоагулянтная

профилактика входят в локальный протокол оказания медицинской помощи. При стратификации риска и выборе терапии мы руководствуемся рекомендациями Американской коллегии торакальных врачей по профилактике ВТЭ у госпитализированных пациентов терапевтического профиля (ACCP, 2012), а также недавно изданными рекомендациями Европейской инсультной организации по профилактике ВТЭ у пациентов с инсультом (ESO, 2016).

При оценке вероятности развития ВТЭ у наших больных отталкиваемся от оценки по шкале Падуа для госпитализированных пациентов. Ключевым фактором у пациентов с инсультом обычно является ограничение подвижности, вызванное тяжелым гемипарезом. ESO ввела дополнительный критерий — способность пациента без посторонней помощи дойти до туалета. При оценке 4 балла и выше по шкале Падуа должна быть назначена антикоагулянтная терапия. Если принято решение не проводить тромбопрофилактику, то оно должно быть обосновано (низким риском или противопоказаниями) и документировано в истории болезни.

В целом принципы тромбопрофилактики у пациентов с инсультом не отличаются от таковых для общей популяции больных терапевтического профиля. ESO в руководстве 2016 г. не рекомендует применять компрессионные чулки в связи с отсутствием доказательств эффективности. Пережимающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей



как метод профилактики ТГВ имеет доказательную базу и может применяться у пациентов как с ишемическим, так и с геморрагическим инсультом, но требует специальных устройств, которые в украинских стационарах практически недоступны. Эксперты ESO считают, что низкомолекулярные гепарины (НМГ) предпочтительнее нефракционированного гепарина (НФГ) в связи с более высокой безопасностью и удобством как для персонала, так и для пациента (одна инъекция в сутки вместо двух-трех). Поэтому НМГ рекомендуется использовать для профилактики ВТЭ при ишемических инсультах с ограничением подвижности пациента.

Мы отдаем предпочтение эноксапарину (Клексан®) в дозе 40 мг 1 раз в сутки с учетом результатов исследования MEDENOX, которое продемонстрировало эффективность и безопасность данного подхода у госпитализированных больных. Кроме того, в исследовании PREVAIL применение эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки подкожно в течение 6-14 дней продемонстрировало достоверное преимущество перед НФГ (5000 ЕД подкожно каждые 12 ч) в профилактике ВТЭ у пациентов с ишемическим инсультом. Эноксапарин достоверно снижал относительный риск развития ВТЭ на 43% по сравнению с НФГ (10 и 18% соответственно; $p=0,0001$), при сопоставимо низкой частоте геморрагических осложнений.

В неврологической практике важным моментом является определение подтипа острого нарушения мозгового кровообращения до начала антикоагулянтной терапии, поскольку при геморрагическом инсульте применение антикоагулянтов противопоказано. Как только нейровизуализация подтверждает ишемический инсульт, можно начинать профилактику ВТЭ. Таким образом, введение НМГ в профилактической дозе идеально начинать с первых суток инсульта.

Что касается длительности антикоагулянтной профилактики, то в среднем пациент с инсультом находится в стационаре 10-14 дней, но после выписки риск развития ВТЭ сохраняется. Анализ результатов исследования EXCLAIM в подгруппе больных с ишемическими инсультами (389 из 5963 пациентов) показал, что продление тромбопрофилактики эноксапарином до 40 дней предотвращало больше случаев ВТЭ, чем при стандартной длительности 10 ± 4 дня (рис. 3). Поэтому продолжение профилактического курса в течение 1 мес после перенесенного инсульта может быть целесообразным.

Комментарий А.Н. Пархоменко: «В специальных исследованиях было показано, что на фоне антикоагулянтной терапии может происходить геморрагическое пропитывание краев ишемического очага, однако на риск ухудшения неврологического статуса это не влияет. Опасения геморрагической трансформации всего ишемического очага на фоне применения профилактических доз НМГ преувеличены, а польза профилактики ВТЭ доказана».

Комментарий Ю.В. Фломина: «Действительно, отрицательное влияние оказывает только геморрагическая трансформация с масс-эффектом. Пропитывание некротизированной мозговой ткани кровью без увеличения внутричерепного давления не влияет на исход ишемического инсульта. Профилактическая доза НМГ в этом отношении безопасна».

Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко напомнила принципы антикоагулянтной терапии при ТЭЛА, а также у пациентов с почечной дисфункцией.



Большинство летальных исходов при ТЭЛА обусловлены ошибками диагностики, а не выбора тактики лечения. Тем не менее на практике важно соблюдать рекомендованные схемы антикоагулянтной терапии,

которые отличаются от схем, применяемых при ОКС, и имеют свои особенности при проведении тромболитика, у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и получающих гемодиализ.

Новые возможности терапии острых ВТЭ предоставляют прямые новые оральные антикоагулянты (НОАК), являющиеся удобной и безопасной альтернативой варфарину. У больных среднего риска, которым не проводили тромболитическую терапию, можно применять ривароксабан или апиксабан сразу после постановки диагноза ТЭЛА. Дозирование ривароксабана: 15 мг каждые 12 ч в течение 3 нед, затем 20 мг 1 раз в сутки. Апиксабан назначается по следующей схеме: 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки до 6 мес, при

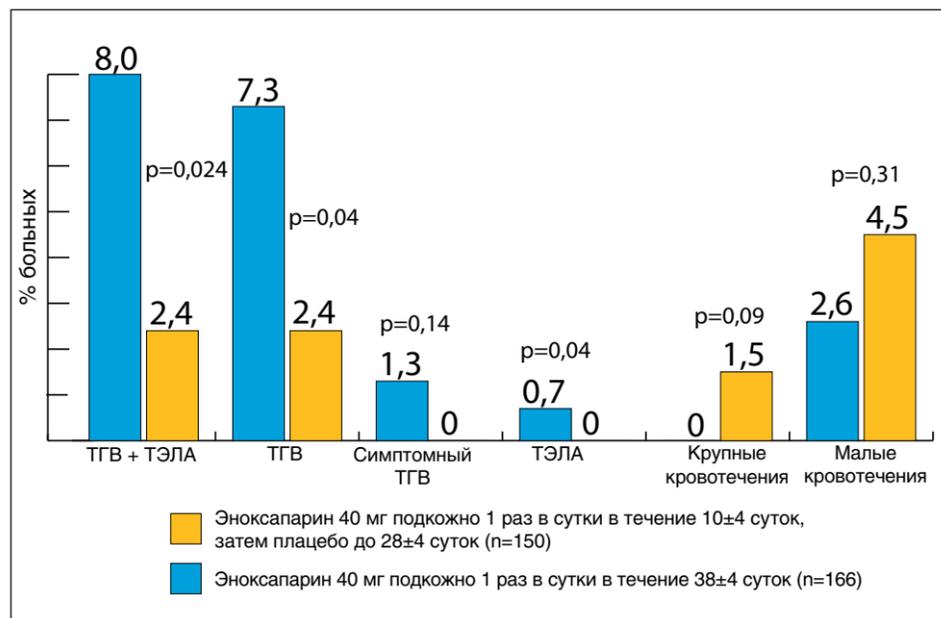


Рис. 3. Результаты продленной тромбопрофилактики эноксапарином у пациентов с инсультами согласно данным исследования EXCLAIM

Таблица. Дозирование НМГ у пациентов с ХБП. Адаптировано по S. Hughes и соавт. Clin Kidney J 2014; 7: 442-449

СКФ >40 мл/мин	СКФ 30-39 мл/мин	СКФ <30 мл/мин
100% зарегистрированной дозы НМГ 1 раз в сутки	80-90% зарегистрированной дозы НМГ 1 раз в сутки	НФГ или 60% зарегистрированной дозы НМГ 2 раза в сутки

необходимости более длительной терапии — 2,5 мг 2 раза в сутки.

У больных среднего риска, которым не проводили тромболитическую терапию, а также у больных низкого риска можно назначать дабигатран и эдоксабан (последний в Украине не зарегистрирован) через 5 дней терапии НМГ или фондапаринуксом.

Больным высокого риска, которым проводили тромболитис, начинать прием НОАК можно только после 5 дней парентеральной антикоагулянтной терапии НМГ или фондапаринуксом.

Если для пероральной антикоагулянтной терапии выбран варфарин, его прием также следует начинать на фоне введения гепаринов в первые 5-7 дней, пока не будет подобрана оптимальная доза варфарина, обеспечивающая международное нормированное отношение (МНО) в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0.

Эноксапарин вводится подкожно в дозе 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч (такая же доза рекомендована при ОКС). Доза фондапаринукса также зависит от массы тела: 5 мг 1 раз в сутки при массе до 50 кг; 7,5 мг при массе 50-100 кг; 10 мг — при массе тела более 100 кг.

Таким образом, в большинстве случаев терапия ТЭЛА начинается с парентеральных антикоагулянтов. Согласно Унифицированному клиническому протоколу МЗ Украины (2016) антикоагулянтную терапию следует начинать при подозрении на ТЭЛА, еще до подтверждения диагноза. При массивной ТЭЛА препаратом выбора является НФГ (внутривенно болюсно 80 ЕД/кг массы тела). Одновременно при отсутствии противопоказаний у пациентов высокого риска и промежуточно высокого риска следует начинать процедуру тромболитика.

При использовании фибрин-специфического тромболитика можно продолжать инфузии НФГ в дозе 18 ЕД/кг массы тела в час под контролем активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ). Если для тромболитика планируется использовать стрептокиназу или урокиназу, инфузии гепарина прекращаются на время процедуры и возобновляются через несколько часов.

Отдельную сложную группу для выбора антикоагулянта составляют пациенты с ХБП. Поскольку практически все антикоагулянты имеют почечный путь экскреции, замедление клиренса непосредственно влияет на их концентрацию в плазме крови и риск геморрагических осложнений. Анализ последних публикаций на тему антикоагулянтной терапии у пациентов с ХБП показал, что на сегодняшний день наиболее изученным при почечной недостаточности является эноксапарин (S. Hughes et al., 2014). На основании анализа небольших исследований предложена коррекция дозы НМГ по показателю скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (табл.).

Вместе с тем авторы отмечают дефицит качественной доказательной базы по применению антикоагулянтов у пациентов с ХБП и указывают на то, что сниженная

доза НМГ может быть субоптимальной для профилактики ВТЭ (S. Hughes et al., 2014).

Что касается пероральных антикоагулянтов, то их применение при ХБП также сопряжено с ограничениями и трудностями подбора дозы. Так, целевое МНО при приеме варфарина может достигаться в дозе, на 10% меньшей при расчетной СКФ 30-39 мл/мин/1,73 м² и на 20% меньшей при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (N.A. Limdi et al., 2010). Для пациентов с ХБП характерна лабильность МНО с выходом за пределы 4,0, что повышает риск кровотечений (K.E. Chan et al., 2009).

Кроме того, некоторые авторы отмечают повышенную частоту варфарин-индуцированной нефропатии у пациентов с ХБП (до 33% по сравнению с 16% у пациентов без ХБП). Данное осложнение существенно повышает риск смерти в течение года с 18,9 до 31% (S.V. Brodsky et al., 2011).

По данным крупных исследований, в которых НОАК сравнивались с варфарином, доказана безопасность этих препаратов у пациентов с умеренно сниженной функцией почек. Зарегистрированы специальные сниженные дозы дабигатрана и ривароксабана для пациентов с ХБП. Однако пациенты с терминальными стадиями ХБП, находящиеся на гемодиализе, входят в группу противопоказаний. Дабигатран противопоказан при СКФ <30 мл/мин, а ривароксабан — при СКФ <15 мл/мин. Данные о применении ривароксабана при СКФ 15-30 мл/мин ограничены и свидетельствуют о существенном повышении концентрации препарата в плазме крови. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) разрешило применение у диализных пациентов апиксабана, который в классе НОАК меньше всего зависит от выведения почками.

Резюме

• Причинами стабильно высокой смертности от ВТЭ, по-видимому, являются скрытое развитие венозных тромбозов, недостаточное внимание врачей к предрасполагающим факторам и низкая доступность скринингового ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей в стационарах.

• Простые профилактические меры, такие как применение доступных инструментов стратификации риска (шкала Падуа) и назначение антикоагулянтной терапии с доказанной эффективностью и безопасностью, могут предотвратить около половины случаев ТГВ (которые потенциально приводят к фатальной ТЭЛА без профилактики).

• Для большинства больных терапевтического профиля с ограничением подвижности использование НМГ в пределах сроков госпитализации является достаточно эффективной мерой предотвращения ТГВ и ТЭЛА в краткосрочной перспективе.