

I. Мартініеллі¹, А. Чіарелла¹, М. Аббатіста¹, С. Аліберті^{2,3}, В. Де Зан³, К. Фоллі⁴, М. Панігада⁵, А. Горі^{3,6}, А. Артоні¹, А.М. Ієрарді⁷, Дж. Каррафієлло⁷, В. Монцані⁴, Дж. Грасселлі^{3,5}, Ф. Бласі^{2,3}, Ф. Пейванді^{1,3},
¹ Центр гемofilії та тромбозу ім. А. Б'янкі Бономі, Фонд IRCCS (Науково-дослідного інституту госпіталізації та лікування) лікарні «Ка Гранда Оспedale Маджоре», ² Підрозділ хвороб органів дихання та Центр із питань муковісцидозу дорослих, Фонд IRCCS лікарні «Ка Гранда Оспedale Маджоре», ³ Кафедра патофізіології та трансплантації Міланського університету, ⁴ Терапевтичне відділення – підрозділ невідкладної медичної допомоги, Фонд IRCCS лікарні «Ка Гранда Оспedale Маджоре», ⁵ Відділення анестезіології, реанімації та невідкладної допомоги, Фонд IRCCS лікарні «Ка Гранда Оспedale Маджоре», ⁶ Відділення внутрішньої медицини, підрозділ інфекційних хвороб, Фонд IRCCS лікарні «Ка Гранда Оспedale Маджоре», ⁷ Радіологічний підрозділ, Фонд IRCCS лікарні «Ка Гранда Оспedale Маджоре», м. Мілан, Італія

Підвищення дози низькомолекулярного гепарину у стаціонарних пацієнтів із COVID-19: результати дослідження

Коронавірусна інфекція COVID-19, викликана вірусом SARS-CoV-2, швидко поширилася світом, спричинивши високу захворюваність і смертність. Оскільки тяжкі випадки інфекції супроводжуються гіперкоагуляцією, одним із актуальних заходів медичної допомоги має бути належна антикоагулянтна терапія. У статті представлено огляд результатів дослідження використання високих доз низькомолекулярного гепарину (НМГ) у стаціонарних пацієнтів із COVID-19.

Ключові слова: коронавірус, COVID-19, венозна тромбоемболія, низькомолекулярні гепарини, антикоагулянтна терапія, еноксапарин.

Це обсерваційне когортне дослідження було проведено серед дорослих пацієнтів, котрих послідовно госпіталізували до клінічного центру в м. Мілані із приводу респіраторного захворювання на COVID-19 з 9 березня по 7 квітня 2020 р. Через високі показники венозної тромбоемболії (ВТЕ) лікарі підвищили профілактичні дози еноксапарину із 40 мг на добу до 1 мг/кг двічі на добу у пацієнтів, які надійшли у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), до 0,7 мг/кг двічі на добу – у відділеннях високоінтенсивної терапії та до 1 мг/кг на добу – у відділенні низькоінтенсивної терапії. Пацієнтів, яким було призначено високі дози еноксапарину, порівнювали з тими, хто отримував стандартну профілактичну дозу. Встановлено, що в когорті пацієнтів із COVID-19, яким увели високі дози еноксапарину, частота смертності та погіршення клінічного стану були нижчими на 60%, а частота ВТЕ – на 50%, ніж у групі осіб, які отримували стандартну антикоагулянтну профілактику. Однак у 3% досліджуваних, які отримували високі дози еноксапарину, реєстрували тяжкі кровотечі без летальних наслідків.

Нова пандемічна коронавірусна інфекція 2019 р. (COVID-19), спричинена штамом коронавірусу, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2), досягла Італії 21 лютого 2020 р. Перший випадок інфекції було діагностовано у жителя м. Кодо-ньо в північному регіоні Ломбардія, населення якого становить 16 тис. осіб. COVID-19 швидко поширився в межах цього регіону, який постраждав найбільше: у ньому зареєстровано 27% інфікованих осіб та 53% смертей від усієї кількості випадків у країні (Odone et al., 2020). Дослідницька лікарня, розташована у центрі Мілану, стала клінічним осередком COVID-19. Протягом перших кількох тижнів надзвичайної ситуації високий рівень смертності фіксували переважно у ВІТ та відділеннях високоінтенсивної терапії. Стан деяких пацієнтів із дихальною недостатністю швидко погіршувався, а частина з них стрімко помирала. За даними аутопсії ще одним клінічним станом, який часто призводив до смерті, була емболія легеневої артерії. Було встановлено зв'язок між значним підвищенням рівня D-димеру та несприятливим прогнозом захворювання (Poissy et al., 2020; Yao et al., 2020; Wichmann et al., 2020). Серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, ВТЕ мала місце в осіб із певними факторами ризику, зокрема похилим віком, іммобілізацією, лікуванням в умовах ВІТ та попередніми

тромботичними подіями, як і припустили автори цього дослідження. Крім того, їхній досвід засвідчив, що стандартні профілактичні дози НМГ, запропонованих Міжнародним товариством із тромбозу та гемостазу (Thachil et al., 2020), недостатньо для профілактики ВТЕ у пацієнтів із COVID-19. Цю думку підтримало Італійське агентство з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA), яке заохочувало використання більш високих доз, близьких до тих, що застосовують при лікуванні гепаринами (Ciavarella et al., 2020).

Враховуючи неузгодженість терапевтичних настанов та недостатність знань у сфері коронавірусної інфекції, 26 березня 2020 р. у дослідницькій лікарні було прийнято колегіальне рішення збільшити стандартну профілактичну дозу НМГ (до 40 мг на добу, а у пацієнтів із ожирінням – до 60 мг) у всіх відділеннях лікарні. Також вирішено було застосовувати різні схеми лікування пацієнтів залежно від тяжкості їхньої інфекції, тобто враховувати, до якого відділення їх госпіталізували (ВІТ, відділення високо- або низькоінтенсивної терапії). Після цього автори вирішили порівняти смертність та клінічний перебіг захворювання у пацієнтів, які отримували високі дози НМГ, та в осіб, яким призначили профілактичну стандартну дозу. Ці групи також порівнювали за частотою ВТЕ та кількістю випадків кровотечі.

Матеріали та методи дослідження

До цього когортного дослідження були залучені всі пацієнти з COVID-19, госпіталізовані з 9 березня по 7 квітня 2020 р. до відділення із трьома режимами терапії (два ВІТ, два відділення високоінтенсивної терапії та відділення низькоінтенсивної терапії), за якими спостерігали до 20 квітня 2020 р. Пацієнтам, яким були показані стандартні профілактичні дози, призначали еноксапарин 40 мг/добу, а особам з ожирінням – вищі дози, 60 мг/добу. Починаючи з 26 березня 2020 р. профілактичні дози еноксапарину були змінені. Пацієнти у ВІТ отримували 1 мг/кг двічі на добу, пацієнти у відділенні високоінтенсивної терапії – 0,7 мг/кг двічі на добу, а пацієнти у відділенні низькоінтенсивної терапії – 1 мг/кг на добу. Лікарям у відділенні низькоінтенсивної терапії порадили застосовувати Шкалу оцінювання органної недостатності (SOFA) (Vincent et al., 1998) у всіх пацієнтів при надходженні до лікарні та під час стаціонарного лікування, збільшуючи дозу еноксапарину до 0,7 мг/кг двічі на добу в осіб,

які мали оцінку ≥ 6 балів або оцінку < 6 та супутні фактори ризику венозного тромбозу, зокрема рак, ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м²) або перенесений венозний тромбоз.

Критеріями виключення були:

- невідповідності у пацієнта COVID-19 полімеразно-ланцюговою реакцією зі зворотною транскрипцією при дослідженні мазків із носа;
- низький рівень тромбоцитів ($< 50 \times 10^9$ /л) та активна кровотеча;
- ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- непризначення антикоагулянтної профілактики або профілактика фондапаринуксом;
- наявність показань до тривалої пероральної антикоагулянтної терапії.

Дані всіх пацієнтів отримали з їх електронних медичних карток.

Таблиця. Ризик смерті, смерті або погіршення клінічного стану, ВТЕ та кровотечі

	Висока доза	Стандартна доза	Приблизний аналіз – відношення ризиків (95% ДІ)	Мультиваріантний аналіз – відношення ризиків (95% ДІ)*
Смерть				
Кількість подій/пацієнто-днів	12/1472	21/1141		
Кумулятивна смертність на 21-й день, %	15,0 (6,0-24,0)	22,0 (12,3-31,6)		
Частота (95% ДІ), пацієнто-місяці	0,25 (0,13-0,43)	0,56 (0,36-0,84)	0,48 (0,23-0,98)	0,36 (0,18-0,76)
Смерть або погіршення клінічного стану				
Кількість подій/пацієнто-днів	24/1472	50/1141		
Кумулятивна частота на 21-й день, %	23,6 (14,0-33,2)	40,2 (30,6-49,8)		
Частота (95% ДІ), пацієнто-місяці	0,49 (0,32-0,72)	1,33 (1,00-1,73)	0,45 (0,27-0,73)	0,39 (0,23-0,62)
ВТЕ				
Кількість подій/пацієнто-днів	16/1472	20/1141		
Кумулятивна частота на 21-й день, %	22,2 (10,4-34,0)	31,6 (6,3-56,9)		
Частота (95% ДІ), пацієнто-місяці	0,33 (0,20-0,52)	0,53 (0,33-0,80)	0,62 (0,31-1,24)	0,52 (0,26-1,05)
Кровотеча				
Кількість подій/пацієнто-днів	4/1472	0/1233		
Кумулятивна частота на 21-й день, %	4,6 (0,0-10,3)	0,0		
Частота (95% ДІ), пацієнто-місяці	0,08 (0,03-0,20)	0,00	–	–

* Відношення ризиків для мультиваріантної моделі пропорційних ризиків Кокса з урахуванням віку, статі, індексу маси тіла та супутніх захворювань (дихотомічна змінна передбачала < 2 або ≥ 2 супутніх захворювань)

Кровотечу вважали тяжкою або клінічно значущою, але не тяжкою, відповідно до настанов Міжнародного товариства із тромбозу та гемостазу (Kaatz et al., 2015).

Спостереження за пацієнтами почали з моменту госпіталізації, якщо вони надійшли з 9 березня по 7 квітня 2020 р., або з 9 березня, якщо вони були госпіталізовані раніше й їх лікування закінчилося з настанням кінцевої точки, у разі виписки з лікарні або зміни антитромботичної терапії з будь-якої клінічної причини.

Результати Пацієнти

Уся популяція пацієнтів, госпіталізованих із 9 березня по 7 квітня 2020 р., включала 460 осіб із COVID-19. Після застосування критеріїв виключення у дослідженні залишилися 278 пацієнтів, які підлягали спостереженню до 20 квітня 2020 р. Із них 127 осіб отримували високі дози еноксапарину (медіанна тривалість лікування – 6 днів), а 151 – стандартну профілактичну дозу (медіанна тривалість лікування – 10 днів). Сорок три пацієнти були госпіталізовані до ВІТ, 167 – до відділень високоінтенсивної терапії і 68 – до відділення низькоінтенсивної терапії. З 9 по 26 березня 2020 р. усім пацієнтам проводили профілактику стандартними дозами антикоагулянтів, а потім дозу збільшували із зазначених вище причин у відділеннях із трьома різними режимами лікування. Загальні характеристики, лабораторні показники та тип вентиляції у пацієнтів, яким вводили високі й стандартні дози еноксапарину, були зіставними.

Кінцеві точки

Показники кінцевих точок ефективності та безпеки наведені в таблиці. Протягом медіанного періоду спостереження, що становив 7 днів, у когорті, де вводили високі дози еноксапарину, 12 пацієнтів померли, а ще у 12 осіб погіршився загальний стан, натомість як у групі, якій було призначено стандартну профілактичну дозу, кількість таких осіб становила 21 та 29 відповідно. Кумулятивна смертність на 21-й день лікування та частота смертельних випадків у пацієнтів, які отримували високі дози еноксапарину, були нижчими, ніж у тих, хто отримував стандартну дозу: скориговане відношення ризику становило 0,36 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,18-0,76) (рис. 1А). Подібні результати отримані при поєднаному дослідженні частоти смертельних випадків і клінічного погіршення стану (скориговане відношення ризику становило 0,39 (95% ДІ 0,23-0,62) (рис. 1В).

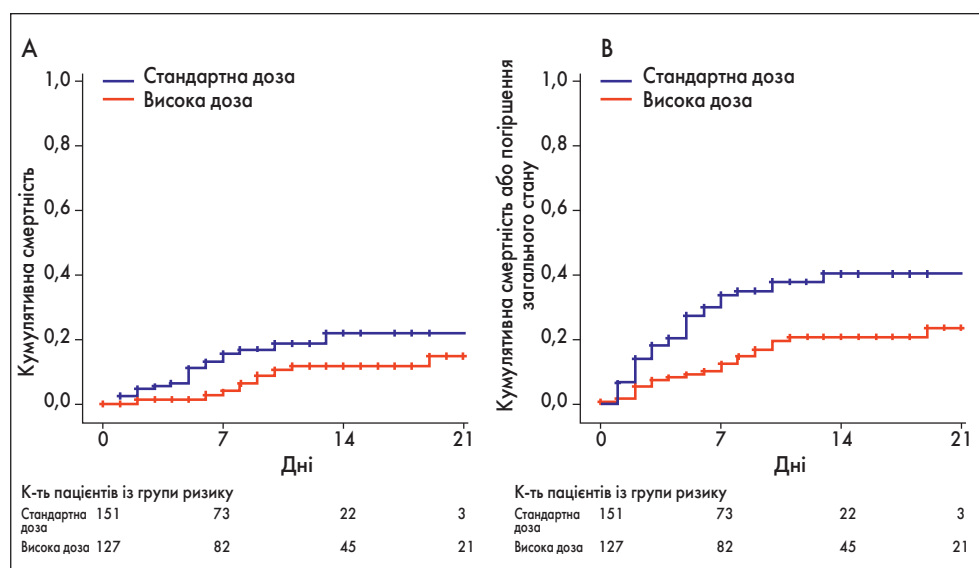


Рис. 1. Кумулятивна смертність, частота смертельних випадків або погіршення загального стану: графіки кінцевих точок ефективності «смертність» (А) або «смертність плюс погіршення загального стану» (В) при різних схемах застосування еноксапарину

Частота ВТЕ була нижчою у пацієнтів, які отримували високі дози еноксапарину, скориговане відношення ризику становило 0,52 (95% ДІ 0,26-1,05) (рис. 2). Серед осіб, які отримували високі дози еноксапарину, в 11 виник проксимальний тромбоз глибоких вен (у п'яти випадках – катетер-асоційований), один дистальний тромбоз глибоких вен, дві емболії легень, два тромбози великої підшкірної вени, натомість як у пацієнтів, які отримували стандартну профілактичну дозу, діагностували 16 проксимальних тромбозів глибоких вен (у п'яти випадках – катетер-асоційованих), одну легеневу емболію, один внутрішньосерцевий тромб та два тромбози великої підшкірної вени. Жодна із шести легневих емболій не закінчилась смертю пацієнта, одна була масивною, з ураженням стовбурів легневих артерій, дві були множинними сегментарними (у ВІТ), а три – субсегментарними (одна у ВІТ і дві у відділеннях високоінтенсивної терапії). Жоден пацієнт у відділенні низькоінтенсивної терапії не мав ВТЕ. У чотирьох із 127 (3,1%) пацієнтів, які отримували високі дози еноксапарину, були тяжкі кровотечі, нелетальні, але такі, що потребували переливання еритроцитів.

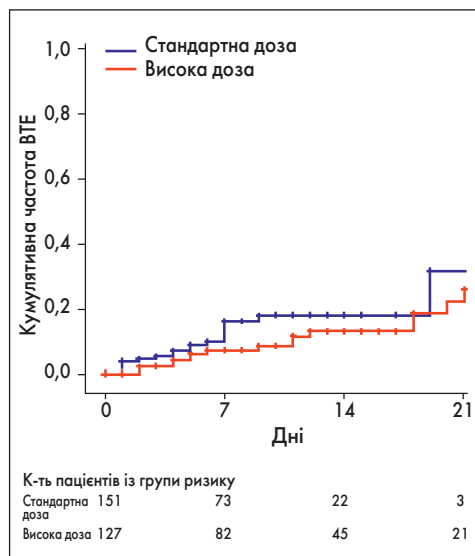


Рис. 2. Кумулятивна частота ВТЕ

Несприятливі події цього дослідження: сіднична гематома та гемоторакс у двох пацієнтів у ВІТ, гематома клубово-поперекового відділу та верхніх кінцівок у відділенні високоінтенсивної терапії. Усі випадки кровотеч, крім гемотораксу, були спонтанними. Жодної кровотечі не виявлено у відділенні низькоінтенсивної терапії, а також в осіб, які отримували стандартну профілактичну дозу еноксапарину.

За винятком 33 пацієнтів, яким застосовували обидві схеми профілактики, дослідники отримали подібні результати в основному аналізі (скориговане

відношення ризиків 0,39 [95% ДІ 0,16-0,93] для смерті, 0,47 [95% ДІ 0,27-0,81] – для смерті та погіршення стану та 0,83 [95% ДІ 0,41-1,66] – для ВТЕ). Аналізи тих самих кінцевих точок на основі даних приймального відділення проведені у 37 пацієнтів, які потрапили до ВІТ, у 110 – відділення високоінтенсивної терапії та у 42 осіб – низькоінтенсивної терапії. Дві різні схеми застосування еноксапарину впливали на кінцеві точки смертності та клінічного погіршення стану лише у високоінтенсивних відділеннях, оскільки відношення ризику становило 0,45 (95% ДІ 0,23-0,89) (встановлено перевагу високих доз еноксапарину). У ВІТ високі дози, як правило, знижували частоту ВТЕ ефективніше, ніж стандартні (відношення ризиків 0,53; 95% ДІ 0,15-1,94), але не впливали на смертність. У відділенні низькоінтенсивної терапії не виявлено переваг від застосування високих доз еноксапарину (за кінцевими точками ефективності). Три тяжких кровотечі зареєстровано у приймальному відділенні, дві – у ВІТ (сіднична гематома та гемоторакс) та одну – у відділенні високоінтенсивної терапії (гематома верхньої кінцівки).

Обговорення

У цьому обсерваційному когортному дослідженні, до якого було залучено всіх пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих протягом місяця до відділень із трьома різними режимами терапії одного клінічного центру, встановлено, що у пацієнтів, яким призначалися високі дози еноксапарину, була нижча частота смертності та клінічного погіршення стану, ніж в осіб, що отримували стандартну профілактичну дозу. При цьому враховували тяжкість перебігу захворювання та інтенсивність лікування. Частота смертності та клінічного погіршення стану знизилася на 60%, а ВТЕ – на 50%. Однак у невеликій частці (3,1%) пацієнтів, госпіталізованих до ВІТ або відділення високоінтенсивної терапії, які отримували високі дози еноксапарину, виникла тяжка кровотеча. Коли автори дослідження проаналізували дані пацієнтів на основі показників приймального відділення та виконали стратифікаційний аналіз за інтенсивністю допомоги, вони також виявили, що у високоінтенсивних відділеннях високі дози еноксапарину знижували частоту смерті та погіршення стану, натомість як у ВІТ – усього лише запобігали ВТЕ.

Незважаючи на те що достовірно встановлено зв'язок між високим рівнем смертності осіб із COVID-19 та підвищеним ризиком розвитку ВТЕ (Klok et al., 2020; Helms et al., 2020; Middeldorp et al., 2020; Marietta et al., 2020; Giorgi-Pierfranceschi et al., 2020), наразі мало відомостей про вплив антитромботичної профілактики на клінічний прогноз у пацієнтів із COVID-19. У Китаї виявлено різницю між смертністю на 28-й день серед осіб, які отримували/не отримували гепарин. Дослідження проводили у пацієнтів із сепсис-індукованою коагулопатією (SIC) або шестикратним підвищенням рівня D-димеру (Tang et al., 2020). Залишається встановити, чи можна екстраполювати ці результати на європейські популяції, у яких рідко виникає дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (Lodigiani et al., 2020; Fogarty et al., 2020). Різниця у смертності між пацієнтами, яким проводили антитромботичну профілактику терапевтичними дозами, та тими, хто не отримував антитромботичних препаратів, була зареєстрована лише в осіб, які перебували на інвазивній штучній вентиляції легень (ШВЛ) – 29% проти 63%. Частота тяжких кровотеч у них

становила 3%, подібно до досліджуваних, яким вводили високі дози еноксапарину (Paranjpe et al., 2020). Цей показник зіставний або навіть нижчий від показника, зареєстрованого у пацієнтів у дуже тяжкому стані, які підлягали стандартній антикоагулянтній профілактиці (Group P1ftCCST, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, 2011). Хоча безпеку високих доз НМГ ще необхідно оцінити у рандомізованих контрольованих дослідженнях, низька частота зареєстрованих кровотеч може бути зумовлена гіперкоагуляцією, характерною для пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 (Coccheri, 2020; Peyvandi et al., 2020).

У цьому обсерваційному дослідженні порівнювали стандартну антикоагулянтну профілактику із призначенням еноксапарину у високих дозах, які зіставляли з попереднім негативним клінічним досвідом. Основне обмеження дослідження: застосовували схеми дозування не розподілялись випадково між послідовно госпіталізованими особами, навіть незважаючи на те, що вихідні характеристики пацієнтів у групах, які отримували стандартну антикоагулянтну профілактику або високі дози еноксапарину, були зіставними. Отже, отримані результати слід сприймати як дані для майбутнього рандомізованого клінічного дослідження.

Потрібно також розглянути інші обмеження. По-перше, критерії відбору призвели до виключення близько 40% пацієнтів із цілої когорти, що унеможливило генералізацію отриманих результатів. Водночас таке виключення зменшило ймовірність появи незрозумілих факторів. По-друге, частота летальних випадків внаслідок легеневої емболії залишається невідомою, оскільки розтини не виконували. Іншим обмеженням є те, що дослідження, виконані у приймальному відділенні, є менш надійними, ніж основні аналізи, через невелику кількість досліджуваних випадків. На висновки авторів могли вплинути інші невраховані фактори, які неможливо було виявити або які не реєстрували, наприклад набуття досвіду лікування пацієнтів із COVID-19 та зміна фармакологічних схем лікування. Однак усі пацієнти, які потребували дихальної підтримки, отримували неінвазивну ШВЛ або оротрахеальну інтубацію за показаннями.

Отже, незважаючи на обмеження цього нерандомізованого дослідження, доведено, що пацієнти із COVID-19, яким вводили високі дози еноксапарину з урахуванням тяжкості їхнього клінічного стану, мали приблизно на 50-60% нижчі показники смертності, клінічного погіршення та ВТЕ, ніж особи, яких лікували стандартними дозами. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам у дуже тяжкому стані, госпіталізованим до відділення інтенсивної або високоінтенсивної терапії, у яких можуть виникати загрозливі для життя кровотечі. Щоб встановити оптимальну профілактичну дозу еноксапарину у пацієнтів із COVID-19, необхідні подальші рандомізовані клінічні випробування.

Підготувала Анна Сакалош

За матеріалами: Martinelli I., Ciavarella A., Abbattista M. et al. Increasing dosages of low-molecular-weight heparin in hospitalized patients with COVID-19. Intern Emerg Med (2021). <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02585-9>.

Запис вебінару
COVID-19 ТА ВЕНОЗНИЙ
ТРОМБОЕМБОЛІЗМ:
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
СЬОГОДЕННЯ
можна переглянути тут:



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. КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. 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 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, № 2: по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019. **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 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 загальнохірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострим захворюванням (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 черездікріне 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 імунітопосередкованої 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 злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очях, 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. 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 внутрішнім язвом. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручання, лікування ТГВ/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, кров'яні янкі, свербіжля, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, набряк, біль або інші реакції). **Категорія випуску.** За рецептом.

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

1. Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки № 2. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019.

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

МАТ-UA-2001097 (31.12.20)