

# COVID-19 і венозний тромбоемболізм: актуальні питання сьогодення

## Чи можливий міждисциплінарний консенсус?

6 квітня відбувся вебінар «COVID-19 і венозний тромбоемболізм: актуальні питання сьогодення. Чи можливий міждисциплінарний консенсус?», під час якого провідні науковці України обговорили засоби профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень та особливості застосування антикоагулянтних препаратів у терапевтичних пацієнтів із гострими захворюваннями в умовах коронавірусної хвороби (COVID-19).

В обговоренні взяли участь член-кореспондент НАМН України, президент Асоціації фахівців із невідкладної кардіології, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко, старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», лікар-кардіолог вищої категорії, кандидат медичних наук Ярослав Михайлович Лутай, експерт Міністерства охорони здоров'я України за напрямом «Анестезіологія. Дитяча анестезіологія», президент Асоціації анестезіологів України, завідувач кафедри анестезіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Дубров.

Олександр Миколайович підкреслив актуальність цього заходу, нагадавши про те, що наразі Україна посідає третє місце в Європі за кількістю осіб, які захворіли. Незважаючи на це, значна кількість людей необгрунтовано відмовляється від вакцинації, що подовжує очікувану тривалість епідемії. Крім того, в Україні вже є нові варіанти COVID-19, які з'явилися у Великій Британії, Південній Африці та Японії, що також має несприятливий вплив на епідеміологічну ситуацію. Вітчизняні спостереження свідчать, що новим штамам коронавірусу, зокрема британському, притаманна потужніша прокоагуляційна здатність.

Відомо, що пацієнтам із коагулопатією внаслідок коронавірусної інфекції властивий вищий ризик тромбозу та смерті, що можуть з'явитися не лише під час стаціонарного лікування, а й поза лікарню (до чи після періоду госпіталізації). Ризик тромботичних ускладнень переважно є високим у пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії. Наразі особливо важливо мати відповіді на такі запитання: які інструменти можуть допомогти з'ясувати потребу пацієнта в тромбопрофілактиці; якою має бути інтенсивність антикоагулянтної терапії; чим керуватися при прийнятті рішень в умовах відсутніх або незавершених клінічних досліджень.

Механізми активації коагуляції при COVID-19 продовжують досліджуватися. Ураження новим коронавірусом SARS-CoV-2 не лише ушкоджує тканини, а й запускає потужний запальний каскад, стимулює імункомпетентні органи й активує систему комплементу. Остання підсилює ендотеліальне запалення й активацію тромбоцитів. Ушкоджені ендотеліальні клітини з порушенням глікокаліксом і втраченими антикоагулянтними білками набувають прокоагулянтних властивостей. Окрім того, активується контактний шлях згортання крові. Зазначені патогенетичні ланки спричиняють неконтрольоване утворення тромбіну та формування тромбів (Iba T. et al., 2020; McFadyen J.D. et al., 2020; Gerotziapas G.T. et al., 2020). Для тромбоутворення при COVID-19 велике значення має також утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (НПП, neutrophil extracellular traps, NETs), у які потрапляють еритроцити, тромбоцити та прокоагулянтні молекули. Навіть з'явився термін NETоз, який характеризує надмірне формування цих пасток. Такий механізм бере участь у виникненні як артеріальних, так і венозних тромбів.

Важливо, що тромбоемболії при COVID-19 не спричиняються принесеними з плином крові тромбами, а розвиваються локально внаслідок стійкого прокоагулянтного

стану. У зв'язку з цим навіть після медикаментозного лізису первинного тромбу коагуляція продовжується й тромб може з'явитися повторно.

За нещодавніми даними, в пацієнтів із коронавірусною інфекцією розвивається антифосфоліпідний синдром. У сироватці крові хворих, госпіталізованих із COVID-19, було виявлено прокоагулянтні антитіла (в 52% – підвищену кількість, у 30% – значно підвищену). Найчастіше виявлялися антитіла до фосфатидилсерин-протромбінового комплексу, а також антитіла до кардіоліпіну. Зростання титру антитіл асоціювалося зі збільшенням кількості тромбоцитів і НПП, клінічно – з тяжчим перебігом захворювання (Zuo Y. et al., 2020). Нерідко також виявляють антифосфоліпідні антитіла та люпус-антикоагулянт, однак їхній зв'язок із перебігом хвороби остаточно не встановлений (Borghi M.O. et al., 2020; Devreese K. et al., 2020; Gazzaruso C. et al., 2020). Дані щодо цього питання є суперечливими та потребують подальших тривалих досліджень.

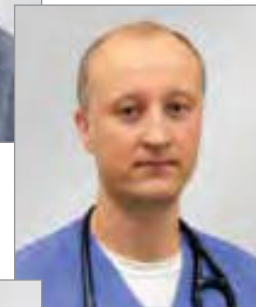
Існує значна кількість досліджень, які підтверджують схильність хворих на COVID-19 до тромбоемболічних подій (здебільшого венозних). Порівняно зі звичайними відділеннями кількість випадків венозних тромбоемболій (VTE) в пацієнтів із COVID-19 у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) є в декілька разів вищою, а також перевищує показники пацієнтів ВРІТ із відмінними від коронавірусної інфекції діагнозами. Так, за даними систематичного огляду та метааналізу S. Nopp і співавт. (2020), що узагальнював дані 66 досліджень за участю 28 173 пацієнтів, серед хворих ВРІТ частота VTE становила 22,7%, частота тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) – 13,7%; натомість для пацієнтів, госпіталізованих до звичайних відділень, ці показники становили 7,9 та 3,5% відповідно. Слід зазначити, що при активному ультразвуковому скринінгу тромбоемболій у всіх пацієнтів із COVID-19 їх виявляли приблизно вчетверо частіше, ніж без проведення скринінгу (40,3 проти 9,5%).

Для встановлення ризику розвитку VTE використовуються шкали PADUA й IMPROVE, а також модифікація останньої IMPROVE-DD, що включають такі фактори ризику, як вік >60 років, анамнез тривалої іммобілізації, VTE в анамнезі, відому тромбофілію, парез або параліч нижніх кінцівок, наявність злоякісного новоутворення. Перебування у ВРІТ також є фактором ризику цих шкал. Шкала IMPROVE-DD додатково включає підвищений більш ніж удвічі рівень D-димеру.

За рекомендаціями Європейської незалежної фундації ангіології / васкулярної медицини, управління ризиком VTE в пацієнтів із COVID-19 варто проводити так: на амбулаторному етапі необхідно періодично оцінювати ризик погіршення перебігу COVID-19 і ризик VTE за відповідними шкалами; на стаціонарному – проводити тромбопрофілактику; після виписки – продовжувати оцінювати ризик VTE за шкалою IMPROVE-DD. Цитокиновий шторм, гіперкоагуляція, активація ендотеліальних клітин і системи комплементу, що є складовими патогенезу тяжких випадків COVID-19, значно підвищують ризик VTE, який залишається досить значним і після виписки зі стаціонару. Що стосується ризику погіршення перебігу коронавірусної інфекції, то з цієї метою застосовується шкала COMPASS-COVID-19, відповідно до якої головними предикторами ризику є ожиріння, чоловіча стать, висока ймовірність дисемінованого внутрішньосудинного згортання, лімфопенія, анемія тощо.



О.М. Пархоменко



Я.М. Лутай



С.О. Дубров

У пацієнтів із захворюваннями вен і кардіоваскулярними факторами ризику тромбопрофілактика проводиться низькомолекулярними гепаринами (НМГ) у середніх дозах на тлі моніторингу D-димерів й анти-Ха-активності. Ще на початку пандемії D-димери визнано вагомим прогностичним показником, оскільки їхній рівень >1 мкг/мл при надходженні асоціюється зі зростанням смертності (Zhou F. et al., 2020). Продемонстровано також доцільність тромбопрофілактики: в пацієнтів із бальною оцінкою синдрому внутрішньосудинного згортання  $\geq 4$  та з рівнем D-димеру, що вшестеро перевищує верхню межу нормальних значень, застосування НМГ і нефракціонованого гепарину асоціюється з достовірною меншою смертністю (Tang N. et al., 2020).

З огляду на результати мультицентрових рандомізованих досліджень АТТАСС, REMAP-CAP та ACTIV-4a робоча група Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) не рекомендує застосовувати D-димери для обґрунтування дозування гепаринів. У деяких пацієнтів із ТЕЛА рівень D-димерів може бути навіть нормальним. Цей показник є свідченням активації фібринолізу та відповіді організму на тромбози й гіперкоагуляцію, але така відповідь у певних хворих є неадекватною: гіперкоагуляція є, а фібриноліз відсутній. Слід пам'ятати також про вікові відмінності нормальних значень D-димерів (вік <60 років – <500 нг/мл, 60-69 років – <600 нг/мл, 70-79 років – <700 нг/мл, 80-89 років – <800 нг/мл, 90-99 років – <900 нг/мл). Системне запалення, визначене за рівнями С-реактивного білка та D-димерів, прямо корелює з імовірністю розвитку VTE, гострого ураження нирок, критично тяжким перебігом коронавірусної інфекції та смертністю. Високими вважалися показники С-реактивного білка, що перевищували 108 мг/дл, і показники D-димерів, які перевищували 384 нг/мл (Smilowitz N.R. et al., 2021).

Що стосується доз, то рандомізовані клінічні дослідження стосовно цього питання лише починають з'являтися. Американське обсерваційне дослідження (n=4389, 44% жінок, середній вік – 65 років, померли 1073 особи – 24,4%) виявило практично однаковий вплив на смертність від усіх причин терапевтичної та профілактичної дози антикоагулянтів. Аналіз продемонстрував, що антикоагулянтне лікування зменшувало смертність приблизно вдвічі (Girish N. et al., 2020). Відповідно до результатів іншого дослідження (Mount Sinai Health System in New York) антикоагулянтна терапія (здебільшого НМГ еноксапарин) дозволяла різко зменшити летальність, причому більша тривалість антикоагулянтної терапії достовірно асоціювалася з нижчою летальністю, а відмінність у частоті великих кровотеч була недостовірною.

Різні рекомендації щодо профілактики VTE дещо відрізняються. Так, за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), наукового та стандартизаційного комітету Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу, CHEST-колегії США, Товариства судинного доступу та Форуму антикоагуляції, тромбопрофілактику варто проводити всім госпіталізованим пацієнтам. У китайських національних рекомендаціях зазначено, що тромбопрофілактику необхідно проводити всім пацієнтам ВРІТ; натомість хворі звичайних відділень потребують тромбопрофілактики на основі визначеного ризику. Думки щодо призначення тромбопрофілактики відповідно до ризику дотримується й NICE, а також загальносвітова робоча група з питань тромбозу при COVID-19. Стосовно препарату вибору всі

товариства однозначно визнають перевагу НМГ над нефракціонованим гепарином, рекомендуючи останній лише тим, хто з тих чи інших причин не може отримувати НМГ. За наявності протипоказань до антикоагулянтів доцільно застосовувати механічні методи тромбoproфілактики.

Згідно з реєстром клінічних досліджень [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) найбільша кількість досліджень як у галузі профілактики, так і в галузі лікування ВТЕ присвячена НМГ. Пероральні антикоагулянти фігурують у втричі меншій кількості випробувань. Для оптимізації аналізу отриманих результатів було створено мультиплатформу, яка об'єднала три масштабні багаточентрові дослідження: АТТАСС (Antithrombotic therapy to ameliorate complications of COVID-19, 58 центрів у США, Канаді, Бразилії та Мексиці), REMAP-CAP (Randomized embedded multifactorial adaptive platform trial, 290 центрів у США, Канаді, Великій Британії, Ірландії, ЄС, Саудівській Аравії, Австралії, Новій Зеландії, Непалі, Індії, Пакистані) й АСТІВ-4а (Accelerating COVID-19 therapeutic interventions and vaccines, 60 центрів у США, Іспанії). Проміжний аналіз даних цієї мультиплатформи від 28.01.2021 щодо пацієнтів у помірно важкому стані виявив перевагу терапевтичних доз антикоагулянтних препаратів над профілактичними. У пацієнтів у важкому стані достовірної переваги терапевтичних доз виявлено не було. Ці результати здаються парадоксальними та не відповідають очікуванням науковців, тому існує потреба в подальшому ретельному аналізі отриманих даних. Відповідно до повідомлення Національного інституту серця, легень і крові США, набір хворих на COVID-19 у критично важкому стані для участі в дослідженнях мультиплатформи призупинено у зв'язку з безперспективністю та побоюваннями щодо безпеки, але набір хворих із помірно важким станом триває.

ВООЗ рекомендує проводити постійний моніторинг пацієнтів із COVID-19 щодо ознак або симптомів, які дають змогу припустити наявність тромбоемболії, в т. ч. інсульту, тромбозу глибоких вен, легеневої емболії, гострого коронарного синдрому. Якщо існує клінічна ймовірність цих станів, слід негайно розпочати належні діагностичні та лікувальні процедури. Наразі вважається, що використання стандартної профілактичної дози антикоагулянтів у пацієнтів без показань до призначення високих доз є кращим в разі застосування середньої чи терапевтичної дози, проте, за даними вищезазначеної мультиплатформи рандомізованих клінічних досліджень, було зроблено такі попередні висновки: в госпіталізованих пацієнтів, які не потребують інтенсивної терапії, терапевтичні дози мають перевагу над звичною тромбoproфілактикою щодо кількості днів без підтримки вітальних функцій у кожній підгрупі за рівнем D-димеру, тобто незалежно від умісту останнього. Частка великих кровотеч становить <2%. У пацієнтів у важкому стані, допомога яким від моменту госпіталізації надається у ВРІТ, терапевтичні дози гепарину не покращують показника кількості днів без підтримки вітальних функцій до 21 дня. Ймовірність того, що терапевтичні дози гепарину є гіршими за профілактичні, становить 98,5%. Недоліки застосування вищих доз – зростання кількості кровотеч і смертності.

Відповідно до українських настановних документів, схему дозування еноксапарину обирає лікар залежно від оцінки ризику тромботичних і геморагічних подій. Загалом пацієнтам без ускладнень і з низьким ризиком рецидиву ВТЕ призначається 150 МО/кг (1,5 мг/кг) підшкірно 1 р/добу, а всім іншим (хворі з симптомною ТЕЛА, ожирінням, онкологічними захворюваннями, рецидивними ВТЕ чи тромбозом проксимальних вен) – 100 МО/кг (1,0 мг/кг) підшкірно 2 р/добу. Профілактика ВТЕ в терапевтичних пацієнтів, у т. ч. у хворих із важкими інфекціями, передбачає введення еноксапарину в дозі 4000 МО (40 мг) підшкірно 1 р/добу. Профілактичне лікування еноксапарином варто продовжувати протягом щонайменше 6-14 днів.

Для пацієнтів із порушенням функції нирок помірного та легкого ступенів тяжкості корекція дози не рекомендована; за станом таких хворих потрібно здійснювати ретельне клінічне спостереження. За важкого порушення функції нирок еноксапарин призначається в дозі 2000 МО (20 мг / 0,2 мл) підшкірно 1 р/добу. На термінальній стадії захворювань нирок застосування еноксапарину не рекомендовано.

Комітет Національного інституту досліджень у галузі охорони здоров'я Асоціації клінічної фармації Великої Британії для фахівців охорони здоров'я пропонує такі схеми дозування еноксапарину в дорослих пацієнтів залежно від маси тіла: <50 кг – 2000 МО/добу, 50-100 кг – 4000 МО/добу, 100-150 кг – 4000 МО 2 р/добу, >150 кг – 6000 МО 2 р/добу.

Настановний документ Італійської робочої групи з атеросклерозу, тромбозу та біології судин надає власну схему тромбoproфілактики для пацієнтів із COVID-19.

Хворим із дихальною недостатністю чи госпіталізованим до ВРІТ за відсутності протипоказань призначається тромбoproфілактика. За кліренсу креатиніну >30 мл/хв застосовується еноксапарин (4000 або 8000 МО/добу в пацієнтів із надмірною масою тіла), чи надропарин (2850 МО/добу; до 5700 МО/добу, якщо маса тіла хворого перевищує 100 кг), чи фондапаринукс. За кліренсу креатиніну <30 мл/хв слід використовувати тинзапарин або далтепарин (за показника кліренсу креатиніну 20-30 мл/хв) чи нефракціонований гепарин (5000 МО 2 р/добу підшкірно). Своєю чергою, в пацієнтів із легкими чи середньотяжкими симптомами варто проводити стратифікацію тромбоемболічного ризику. При оцінці за шкалою PADUA <4 балів або за шкалою IMPROVE на рівні 1 бала тромбoproфілактика не показана. Якщо оцінка за цими шкалами є вищою, а протипоказання відсутні, тромбoproфілактика проводиться за вищезазначеними принципами.

У протоколі надання медичної допомоги при COVID-19, виданому Міністерством охорони здоров'я України, зазначено, що стаціонарним пацієнтам із тяжким перебігом COVID-19 рекомендовані такі заходи: оптимальна підтримувальна терапія в лікарняній палаті чи ВРІТ, киснева підтримка, системні кортикостероїди перорально чи внутрішньовенно, НМГ (за відсутності протипоказань), за умови приєднання бактеріальної флори – застосування протимікробних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології. Пацієнтам із попередніми показаннями до терапевтичної антикоагулянтної терапії (наприклад, фібриляція передсердь, ВТЕ, наявність штучного клапана серця) варто продовжувати антикоагулянтну терапію в терапевтичних дозах. Якщо пероральна антикоагулянтна терапія переходить у парентеральну, в пацієнтів із високим ризиком тромботичних ускладнень (фібриляція передсердь із попереднім інсультом або з високим балом за шкалою CHADS-VASc, нещодавня ВТЕ, тромбофілія високого ризику, наявність штучного клапана серця) рекомендованим є застосування терапевтичної дози НМГ – 100 МО/кг 2 р/добу. Для хворих, які не перебувають у ВІТ, рекомендовано застосування профілактичної дози еноксапарину (4000 МО/добу за нормальної функції нирок і 2000 МО/добу за кліренсу креатиніну 15-30 мл/хв). Пацієнтам, які лікуються у ВІТ, рекомендовано застосування вдвічі вищих доз еноксапарину: 4000 МО 2 р/добу для осіб із нормальною функцією нирок і 4000 МО 1 р/добу для хворих із кліренсом креатиніну 15-30 мл/хв. У разі вираженої ниркової дисфункції рекомендовано розглянути питання про застосування нефракціонованого гепарину (5000 Од підшкірно 2-3 р/добу). Дозування інших НМГ, зареєстрованих в Україні (надропарину, далтепарину та беміпарину), слід визначати відповідно до інструкції для медичного застосування.

У протоколі також зазначається, що призначення антикоагулянтної терапії є корисним для більшості негоспіталізованих пацієнтів, однак у хворих із високим ризиком кровотечі (низький рівень тромбоцитів, нещодавні великі кровотечі, перебування на діалізі) ризику та переваги тромбoproфілактики варто зважувати в індивідуальному порядку. Вітчизняний протокол було створено з урахуванням рекомендацій провідних фахових товариств Європи та світу.

Факторами ризику кровотеч, які треба зважувати до та під час проведення антикоагулянтної терапії, є вік >75 років, великі кровотечі, інсульти та травми голови в анамнезі, вміст тромбоцитів <50 000, прийом дезагрегантних, антикоагулянтних, антитромбоцитарних або тромболітичних препаратів, портальна гіпертензія, наявність печінкової чи ниркової недостатності, пухлин із метастазами, цукрового діабету, обмежена функціональна активність, надмірне вживання алкоголю, нещодавно проведені операції, часті падіння, анемія.

Окремим важливим питанням є призначення тромбoproфілактики після виписки зі стаціонару. Міжнародне товариство тромбозу та гемостазу рекомендує проводити тромбoproфілактику після госпіталізації пацієнтам із високим ризиком ВТЕ та низьким ризиком кровотеч. Препарати вибору – НМГ, ривароксабан або бетриксабан; рекомендована тривалість застосування становить 2-6 тиж. Загальносвітова робоча група з питань тромбозу при COVID-19 також рекомендує проводити стратифікацію ризику та подовжену профілактику НМГ (45 днів) у пацієнтів із високою ймовірністю ВТЕ. За вітчизняним протоколом пацієнтам із факторами ризику ВТЕ призначається тривала профілактика НМГ (4-6 тиж у дозі 4000 МО/добу), а хворим без факторів ризику – стандартна профілактика НМГ (2 тиж у дозі 4000 МО/добу). Нормальний рівень D-димерів не є критерієм припинення призначеної раніше тромбoproфілактики.

Ярослав Михайлович представив аудиторії тематичний клінічний випадок жінки віком 56 років, яка за місяць

до госпіталізації перенесла COVID-19; лікувалася амбулаторно, антикоагулянти не призначали, комп'ютерну томографію не проводили. На момент надходження індекс маси тіла пацієнтки становив 35,1 кг/м<sup>2</sup>, артеріальний тиск – 120/70 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 99 уд./хв, частота дихання – 24/хв, температура тіла – 36,8 °С, сатурація артеріальної крові киснем – 87%, прослуховувалися поодинокі вологі хрипи зліва. Наявність електрокардіографічного симптому МакДжина – Уайта дала змогу запідозрити ТЕЛА з гострим перевантаженням правих відділів серця. Біохімічний аналіз крові підтвердив цю підозру, оскільки вміст D-димерів становив 1,5 мг/мл за норми до 0,5 мг/мл, а вміст фібриногену – 4,5 г/л (норма – 1,9-3,7 г/л). Показники креатиніну, глюкози, гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів були в межах норми. Нормальні значення креатинфосфокінази та тропоніну Т дали змогу виключити гострий коронарний синдром. Значна проблема полягає в тому, що ТЕЛА є своєрідним захворюванням-хамелеоном, яке складно діагностується, що затримує початок належного лікування. Ехокардіографічне дослідження виявило в пацієнтки значне збільшення розміру правого шлуночка, а комп'ютерна томографія дала можливість остаточно діагностувати ТЕЛА.

Цей клінічний випадок підтверджує, що навіть перенесений декілька тижнів тому COVID-19 є фактором ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень.

**Учасники відзначили небезпечну тенденцію серед лікарів первинної ланки, яка полягає в необґрунтованому призначенні пероральних антикоагулянтів на амбулаторному етапі. Аналогічна ситуація спостерігається й щодо дексаметазону, який має доведену ефективність лише в пацієнтів, залежних від кисню. Крім того, нерідко ці препарати призначаються в невідповідних дозах. Пацієнти в загальній атмосфері паніки та тривожності також схильні самостійно приймати рішення щодо застосування препаратів для розрідження крові, часто обираючи неоптимальні варіанти та небезпечні поєднання медикаментів, що значно підвищує ризик кровотеч. У більшості наявних міжнародних рекомендацій не радять застосовувати пероральні антикоагулянти на амбулаторному етапі лікування. Неможливість адекватного лабораторного моніторингу системи згортання крові в амбулаторних хворих додатково підвищує геморагічний ризик на тлі неадекватної антикоагуляції.**

**Як препарат вибору для тромбoproфілактики в більшості світових настанов рекомендовано еноксапарин. Це пов'язано з тим, що він є найбільш дослідженим НМГ, а також із такими перевагами, як потужна фібринолітична активність і здатність сприятливо впливати на глікокалікс і функцію ендотелію. Остання властивість є особливо важливою, оскільки на цьому етапі COVID-19 розглядається насамперед як ендотеліопатія, здатна ушкоджувати всі органи. Доповідачі зазначили, що амбулаторне застосування еноксапарину є так само безпечним, як і стаціонарне.**

Відповідаючи на запитання, Сергій Олександрович зауважив, що нерідкою помилкою вітчизняних ВРІТ є неконтрольоване введення гепарину за допомогою інфузомату без контролю активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) або з недостатньо частим його контролем. При такому введенні гепарину АЧТЧ слід визначати приблизно 1 раз на 4 год. Якщо в закладі відсутня можливість контролювати АЧТЧ у такому режимі, перевагу варто віддавати НМГ.

У слухачів з'явилося також запитання щодо доцільності визначення та врахування при прийнятті клінічних рішень рівня фібриногену. Ярослав Михайлович повідомив, що фібриноген є не лише тромботичним маркером, а й маркером запалення. Поряд із С-реактивним білком і феритином фібриноген свідчить про тяжкість перебігу інфекції, але достовірні дані щодо корекції режиму гепаринотерапії на основі рівня фібриногену наразі відсутні.

Окремим проблематичним питанням є тромботичний ризик на тлі вакцинації від COVID-19 вакциною CoviShield компанії AstraZeneca. У британських та індійських дослідженнях частка тромбозів після щеплення становила 1 випадок на 1 млн вакцинацій. У Німеччині показники є дещо вищими: 30 випадків на 2,7 млн вакцинацій, але зважування користі та ризику однозначно свідчить про переваги вакцинації. Що стосується пацієнтів із вродженою тромбофілією, то в них ризик тромботичних ускладнень вакцинації є вищим, тому, ймовірно, щеплення таких осіб варто проводити на тлі прийому антикоагулянтів. Дослідження щодо цього питання на сьогодні відсутні.

Підготувала Лариса Стрільчук

Запис вебінару можна переглянути тут



# Доведений та передбачуваний захист<sup>1</sup>



Наявність  
мультидозового  
флакона<sup>2</sup>



Висока ефективність  
та безпека, що доведено  
клінічними дослідженнями<sup>1</sup>



Шприц-доза  
з захисною  
системою голки<sup>3</sup>



**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/1 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 загально хірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Противоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злякисно-го новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очах, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спинальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. 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 внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалітичного 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; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Категорія відпуску.** За рецептом.

\*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково 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, симпозіумах 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 25.02.20. 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](http://www.sanofi.ua)**

MAT-UA-2001097 (31.12.20)