

Онкологічні захворювання і венозний тромбоемболізм: від оцінювання ризику до оптимальної фармакотерапії

Асоційований із раком тромбоз (АРТ) – один із поширених факторів, що впливає на зростання захворюваності та смертності в онкологічних хворих. Пацієнти з АРТ належать до групи високого ризику розвитку як венозного тромбозу, так і геморагічних ускладнень. Зараз активно проводяться клінічні дослідження, метою яких є вдосконалення методів діагностики, профілактики тромбоемболії та вибору оптимальної лікувальної стратегії для пацієнтів онкологічного профілю. Невирішені питання, що стосуються оцінювання ризику й оптимальної фармакотерапії хворих з АРТ, було обговорено в рамках вебінару, який відбувався за участю групи міжнародних експертів на чолі з професором Анною Фаланго (м. Бергамо, Італія).



Першим спікером стала доцент кафедри гематології Університету Вашингтона (м. Сент-Луїс, США), доктор медичних наук Крістен Санфіліппо, яка розповіла про оцінювання ризиків і персоналізований підхід до ведення онкохворих.

– Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) є другою за значимістю причиною смерті хворих на рак. АРТ втричі підвищує імовірність розвитку повторних випадків ВТЕ, вдвічі збільшує ризик розвитку масивних кровотеч, а у 27% випадків стає причиною відтермінування лікування раку (P. Prandoni et al., 2002). За даними Данського медичного реєстру, поширеність ВТЕ в онкологічних хворих неухильно зростає та на сьогодні є у 9 разів вищою, ніж у загальній популяції. На момент оцінювання даних у 2017 р. поширеність ВТЕ у когорті хворих на рак зросла до 3,4% (95% довірчий інтервал – ДІ – 2,9-4,0) порівняно з 1,0% (95% ДІ 0,9-1,2) у 1997 р. (F.I. Mulder et al., 2021).

Таким чином, важливе значення слід надавати оцінюванню факторів ризику тромботичних ускладнень у хворих на рак. Зокрема, ступінь ризику формування венозних тромбозів у амбулаторних хворих, які отримують хіміотерапію, найчастіше визначається за шкалою Хорана (Khorana). При цьому оцінка пацієнтів за шкалою Хорана не допомагала стратифікувати хворих із раком легень на основі ризику ВТЕ, проте серед осіб з іншими типами раку високий ризик за шкалою Хорана був пов'язаний із триразовим зростанням ризику розвитку ВТЕ порівняно з пацієнтами груп від низького до середнього ризику (A.A. Khorana et al., 2008). У дослідженні F.I. Mulder та співавт. (2019) протягом 6 міс ВТЕ розвивався у 5,5% (95% ДІ 4,5-6,9) пацієнтів із ≤ 1 балом за шкалою Хорана та 8,9% (95% ДІ 7,3-10,8) хворих із оцінкою ≥ 2 бали (відношення ризиків – ВР – 1,5; 95% ДІ 1,3-1,8). Доведено, що ризик виникнення ВТЕ значно варіює залежно від первинної локалізації пухлинного процесу. Так, вищий ризик розвитку ВТЕ мають хворі з множинною мієломою, лімфою та раком легень, таким пацієнтам рекомендована тромбопрофілактика (F.I. Mulder et al., 2021). Оцінювання ризику формування ВТЕ та визначення потреби у профілактиці у хворих на множинну мієлому проводиться на основі шкал SAVED (ВТЕ-3; A. Li et al., 2019) та IMPEDE VTE (ВТЕ-4; K.M. Sanfilippo et al., 2019), а при раку легень може бути використана шкала COMPASS-CAT (G.T. Gerotziakas et al., 2017).

Ефективність медикаментозної профілактики ВТЕ є доведеною для онкопацієнтів, які входять до групи високого ризику виникнення тромботичних ускладнень (госпіталізовані пацієнти онкологічного профілю, хворі із фібриляцією передсердь і пацієнти, яким проводили ендопротезування суглобів; F. Dentali et al., 2007; Lip et al., 2006; Eikelboom et al., 2001). Проте ініціація медикаментозної тромбопрофілактики вимагає ретельного оцінювання індивідуального ризику тромботичних та геморагічних ускладнень.

Безпеку й ефективність медикаментозної тромбопрофілактики в онкологічних пацієнтів, які отримували хіміотерапію в амбулаторних умовах, вивчали у дослідженнях AVERT (апіксабан у дозі 2,5 мг проти плацебо) та CASSINI (ривароксабан у дозі 10 мг проти плацебо). Застосування апіксабану та ривароксабану на початку курсу хіміотерапії в амбулаторних онкопацієнтів з оцінкою ≥ 2 бали за шкалою Хорана дозволило знизити частоту ВТЕ (M. Carrier et al., 2019; A.A. Khorana et al., 2019).

Метааналіз 6 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких брали участь 4626 хворих на рак, засвідчив ефективність тромбопрофілактики прямими пероральними антикоагулянтами (ПОАК) і низькомолекулярним гепарином (НМГ) у пацієнтів із проміжним і високим ризиком. Істотної різниці у частоті розвитку значних кровотеч (ВР 1,06; 95% ДІ 0,69-1,67) або смерті від усіх причин (ВР 0,90; 95% ДІ 0,82-1,01) між групами проміжного та високого ризику не було (F.T.M. Bosch et al., 2020).

Згідно з рекомендаціями Американського товариства гематологів та Американського товариства клінічної онкології (ASCO), проведення тромбопрофілактики з використанням НМГ може бути запропоноване амбулаторним

онкохворим із помірним або високим ризиком ВТЕ при оцінці за шкалою Хорана перед початком нового режиму системної хіміотерапії ≥ 2 бали. Пацієнтам із множинною мієломою, які отримують лікування за схемами на основі талідоміду або леналідоміду разом з хіміотерапією та/або дексаметазоном, слід пропонувати фармакологічну тромбопрофілактику: пацієнтам з низьким ризиком – ацетилсаліцилову кислоту або НМГ, пацієнтам із високим ризиком ВТЕ – НМГ (G.H. Lyman et al., 2021; N.S. Key et al., 2020).

Порівняно з хворими без раку, онкологічні пацієнти мають втричі вищий ризик першого та повторного епізоду ВТЕ (P. Prandoni et al., 2002). Дані дослідження CLOT свідчать про перевагу НМГ при профілактиці повторних тромботичних ускладнень порівняно з непрямыми антикоагулянтами у хворих із злоякісними новоутвореннями без підвищеного ризику геморагічних ускладнень (A.Y.Y. Lee et al., 2003). Ефективним методом лікування пацієнтів із раком та активним ВТЕ може бути використання ПОАК, проте їх слід призначати з обережністю пацієнтам із високим ризиком виникнення кровотечі. Так, у 2018 р. були оприлюднені результати двох рандомізованих досліджень (Hokusai VTE Cancer і SELECT-D), у яких продемонстровано перевагу едоксабану порівняно з дальтепарином щодо профілактики рецидивів ВТЕ в онкологічних хворих. Проте застосування едоксабану асоціювалось із ризиком розвитку масивних кровотеч (G.E. Raskob et al., 2018; A.M. Young et al., 2018). У дослідженні ADAM-VTE при застосуванні НМГ великі кровотечі спостерігалися в 1,4% пацієнтів, при використанні апіксабану були відсутні; ризик рецидивів ВТЕ у групі апіксабану був значно нижчим порівняно з НМГ (ВР 0,099; 95% ДІ 0,013-0,780; McBane et al., 2020).

У дослідженні CARAVAGGIO, в якому взяли участь 1170 пацієнтів, апіксабан не поступався НМГ за ефективністю та безпекою у лікуванні онкоасоційованих ВТЕ (Agnelli et al., 2020). Проведений метааналіз вищезазначених досліджень, який охоплював 2607 пацієнтів, продемонстрував, що ризик повторного епізоду ВТЕ був недостовірно нижчим на фоні застосування ПОАК порівняно з НМГ (ВР 0,68; 95% ДІ 0,39-1,17), ризик розвитку великої кровотечі був недостовірно вищим (ВР 1,36; 95% ДІ 0,55-3,35). Комбінований показник, що включав рецидив ВТЕ та серйозні кровотечі, був нижчим, але не достовірно, на фоні прийому ПОАК (ВР 0,86; 95% ДІ 0,60-1,23), а смертність – зівставною в обох групах (ВР 0,96; 95% ДІ 0,68-1,36; F.I. Mulder et al., 2020). Згідно з рекомендаціями ASCO, пацієнтам в активній клінічній стадії онкозахворювання рекомендоване короткочасне (впродовж 6 міс) лікування НМГ або ПОАК, які мають перевагу над застосуванням антагоністів вітаміну К. Для тривалої антикоагуляції перевага також надається НМГ або ПОАК над антагоністами вітаміну К. Однак на тлі прийому ПОАК відмічається підвищення ризику виникнення масивних кровотеч, особливо при злоякісних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи (G.H. Lyman et al., 2021; N.S. Key et al., 2020).



Доповідь «Нові дані щодо ракоасоційованого тромбозу: аналіз реєстрів реальної клінічної практики» представив доцент кафедри онкології шлунково-кишкового тракту госпітально Загального університету Грегоріо Мараньона (м. Мадрид, Іспанія), доктор медичних наук Андрес Муньос.

– Довгострокову ефективність і безпеку еноксапарину та тинзапарином або дальтепарином для вторинної профілактики ВТЕ у дорослих хворих на рак порівнювали в обсерваційному ретроспективному когортному дослідженні, проведеному з використанням даних реєстру RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica). У дослідження були включені пацієнти віком ≥ 18 років з активним раком, котрі мали зафіксовані епізоди симптоматичного ВТЕ від січня 2009 по червень 2018 р., з приводу чого отримували лікування повними дозами еноксапарину, тинзапарину або дальтепарину, призначене в перші 48 год від моменту діагностики ВТЕ. Оцінку рецидивів ВТЕ та кровотеч проводили впродовж 6 міс лікування.

Загалом у дослідження було включено 4451 пацієнта із раком і ВТЕ, з яких 3526 отримували терапію еноксапарином, 754 – тинзапарином та 171 – дальтепарином. Повторний епізод ВТЕ виник у 70 (2,0%) пацієнтів у групі еноксапарину та 23 (2,5%) у групі тинзапарину/дальтепарину (ВР 0,79; 95% ДІ 0,49-1,28; $p=0,343$). Відмінностей між групами щодо частоти розвитку рецидивів тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії та тромбоемболії легеневої артерії з летальним результатом не було. Масивна кровотеча виникла у 111 (3,1%) пацієнтів у групі еноксапарину та у 18 (1,9%) осіб у групі тинзапарину/дальтепарину (ВР 1,64; 95% ДІ 0,99-2,71; $p=0,052$). Рівень смертності від усіх причин у групах не відрізнявся (18,9 проти 17,0%; ВР 1,14; 95% ДІ 0,94-1,38; $p=0,182$). Не спостерігалось відмінностей між групами щодо ризику розвитку рецидивів ВТЕ (кориговане ВР (кВР) 0,81; 95% ДІ 0,48-1,38), масивної кровотечі (кВР 1,41; 95% ДІ 0,80-2,46; $p=0,235$) та смерті від усіх причин (кВР 1,07; 95% ДІ 0,88-1,30; $p=0,476$). Таким чином, у клінічній практиці в онкологічних хворих із ВТЕ ефективність і профіль безпеки еноксапарину ставні з такими тинзапарину/дальтепарину (M. Monreal et al., 2021; J. Trujillo-Santos et al., 2021).

Проспективне обсерваційне дослідження GARFIELD об'єднало 10 684 пацієнти з об'єктивно діагностованим ВТЕ (1075 пацієнтів з активним раком, 674 особи з раком в анамнезі та 8935 пацієнтів без раку) з 415 центрів у 28 країнах. Пацієнти з активним раком і раком в анамнезі були старшими за осіб без раку, середній вік склав 64,8; 68,9 та 58,4 року відповідно. Пацієнти з активним раком мали вищу частоту тромбозу верхніх кінцівок і порожнистої вени (9,0 проти 4,8% і 5,1 проти 1,4% відповідно), і вони частіше отримували парентеральну антикоагулянтну терапію, ніж особи без раку (57,8 проти 12,1%), та рідше ПОАК (14,2 проти 50,6%). Частота смерті, повторних епізодів ВТЕ та великих кровотеч була вищою у пацієнтів з активним раком, ніж в осіб без раку (95% ДІ 14,2 (12,1-16,6); 1,6 (1,2-2,0) і 3,8 (2,9-5,0) відповідно). ВТЕ був другою за поширеністю причиною смерті у пацієнтів з активним раком або раком в анамнезі. У хворих із ВТЕ й активним раком ризик смерті, рецидиву та великої кровотечі вищий, ніж у пацієнтів без раку (J.I. Weitz et al., 2020).

Реєстр тромбозу та емболії Іспанського товариства медичної онкології (TESEO) було створено у 2018 р. для виявлення нових епідеміологічних тенденцій АРТ та аналізу результатів у клінічній практиці. Найпоширенішими пухлинами, що увійшли до цього реєстру, стали колоректальний рак ($n=201$; 21,4%), недрібноклітинний рак легень ($n=181$; 19,2%) та рак молочної залози ($n=105$; 11,1%). Більшість тромботичних подій ($n=663$; 70,6%) виникали в осіб із аденокарциномою. Медіана часу до розвитку ВТЕ після діагностики раку становила від 3,8 міс (95% ДІ 0,8-202,0) для стадії I до 10 міс (95% ДІ 0-163) для стадії IV. Крім цього, прогноз залежав від виду пухлини. Дванадцятимісячна кумулятивна частота розвитку масивної або клінічно значущої кровотечі становила 9,6% (95% ДІ 6,1-14,0) в осіб із наявними факторами ризику проти 6,3% (95% ДІ 4,2-9,2) у пацієнтів без відомих факторів ризику виникнення кровотечі.

При медіані спостереження 5,7 міс (95% ДІ 5,2-6,3) найпоширенішою причиною смерті були власне рак ($n=197$; 73%), поєднані причини з можливим залученням ВТЕ ($n=44$; 16,3%), інфекція ($n=9$; 3,3%), ВТЕ ($n=9$; 3,3%), кровотеча ($n=6$; 2,2%) та інші супутні захворювання ($n=5$; 1,8%).

У пацієнтів із прогнозованим і клінічно непрогнозованим ВТЕ медіана загальної виживаності становила 9,9 (95% ДІ 7,3 – не досягнуто) та 14,4 міс (95% ДІ 12,6 – не досягнуто) відповідно. Шестимісячна загальна виживаність становила 80,9; 55,9 і 55,5% для непрогнозованої ТЕЛА, непрогнозованої ТЕЛА при госпіталізації з іншої причини та прогнозованої ТЕЛА.

Таким чином, необхідні різні підходи до лікування ВТЕ у пацієнтів з активним раком, онкологічним захворюванням в анамнезі та осіб без раку. Призначення парентеральних антикоагулянтних препаратів як початкового та тривалого лікування є опцією вибору у пацієнтів з активним раком (J.I. Weitz et al., 2020).

Найбільший вплив на розвиток ВТЕ у хворих на рак мають фактори, асоційовані з онкологічним захворюванням, зокрема це варіант раку та хіміотерапевтичне лікування (A. Carmona-Bayonasa et al., 2020). У клінічній практиці в онкологічних хворих із ВТЕ еноксапарин має зіставну ефективність і профіль безпеки з такими тинзапарину/дальтепарину (M. Monreal et al., 2021).



Про злаякісні захворювання системи крові і ВТЕ розповів директор Інституту гематології та трансплантації кісткового мозку Медичного центру «Рамбам», професор кафедри внутрішньої медицини Ізраїльського технологічного інституту Техніон (м. Хайфа) Бенжамін Бреннер.

— Як відомо, онкогематологічні пацієнти мають підвищений ризик розвитку ВТЕ. Так, ще у 2005 р. De Stefano та співавт. повідомляли, що частота виникнення тромбозу у хворих з лейкозом становила 6,3%, із них венозний тромбоз зустрічався у 80,0% випадків, артеріальний — у 20,0%. На момент встановлення діагнозу тромбоз у 3,4% хворих мав усі клінічні ознаки маніфестації: 1,4% — при гострому лімфоїдному лейкозі (ГЛЛ); 9,6% — при гострому промієлоцитарному лейкозі; 3,2% — при гострому мієлоїдному лейкозі (ГМЛ; De Stefano et al., 2005).

За даними Каліфорнійського реєстру, частота розвитку тромбозів у хворих на ГМЛ протягом двох років складає 5,2%. 64% всіх випадків тромботичних ускладнень виникали впродовж перших 3 міс після встановлення діагнозу ГМЛ, а факторами ризику розвитку тромбозів були визнані жіноча стать, похилий вік, велика кількість супутніх захворювань і встановлений центральний венозний катетер. Наявність тромбозу не впливала на виживаність пацієнтів з ГМЛ. У хворих на ГЛЛ частота розвитку тромбозу у перші два роки складала 4,5%, а його наявність була пов'язана з 40% збільшенням рівня смертності впродовж року (G.H. Ku et al., 2008).

Патогенез пухлиноасоційованої гіперкоагуляції є комплексним і мультифакторним. Пухлинні клітини мають здатність активувати систему гемостазу шляхом експресії прокоагулянтних білків, таких як тканинний фактор, на фоні низького рівня інгібіторів тканинної ланки згортання. Окрім цього, спостерігається збільшення експресії рецепторів урокінази (uPAR), які здатні модулювати фібринолітичну систему. У разі гострого промієлоцитарного лейкозу лейкоцитні клітини експресують всі компоненти фібринолітичного каскаду, продукують протеолітичні ферменти та вивільняють прозапальні цитокіни, що мають протромботичний потенціал (A. Falanga et al., 2003).

У нещодавно проведеному популяційному когортному дослідженні, яке включало 32 141 онкогематологічного пацієнта, 10-річний абсолютний ризик виникнення будь-яких тромбоемболічних або геморагічних ускладнень становив 19% (5,2% для ВТЕ, 8,5% для кровотечі, 3,3% для інфаркту

міокарда, 3,5% для ішемічного інсульту). Найвищий ризик кровотеч був характерний для пацієнтів з мієлоїдним лейкозом, ГЛЛ і мієлодиспластичним синдромом (K. Adelborg et al., 2019). Враховуючи аномальні показники крові в онкогематологічних хворих, використання шкали Хорана в цій групі є обмеженим. Нещодавно була розроблена модель прогнозування ризику розвитку ВТЕ у пацієнтів з лімфомою — шкала ThroLy (Thrombosis Lymphoma; D. Antic et al., 2016).

Іще однією причиною гіперкоагуляції в онкологічних пацієнтів є призначення лікування, зокрема, пошкодження ендотелію. Провокувати виникнення тромботичних ускладнень може терапія фторпіримідинами, препаратами платини, блокаторами фактора росту ендотелію, інгібіторами тирозинкіази та протеасом, в основному за рахунок ендотеліальної дисфункції, пошкодження ендотелію, вазоспазму та прокоагулянтної дії (D. Aronson et al., 2018).

До чинників, що сприяють виникненню ВТЕ, належать фактори, асоційовані з онкологічним захворюванням, такі як первинна локалізація та гістологічний підтип пухлини, стадія та час після діагностування раку, чинники, пов'язані з пацієнтом, такі як коморбідність, ВТЕ в анамнезі, вроджені фактори ризику тощо, чинники, пов'язані з лікувальними процедурами, зокрема застосування хімотерапевтичних, гормональних, антиангіогенних засобів і стимуляторів еритропоезу, хірургічне втручання, встановлення катетера центральної вени, госпіталізація чи тривалий постільний режим. Біохімічні показники, що асоціюються з підвищеним ризиком ВТЕ, включають підвищену кількість тромбоцитів і лейкоцитів перед проведенням хімотерапії, зниження рівня гемоглобіну, підвищення рівнів D-димера, С-реактивного білка, розчинного Р-селектину та тромбопластину тощо (C. Ay et al., 2017).

Як відомо, мієлопроліферативні новоутворення асоціюються із підвищеним ризиком розвитку артеріальних і венозних тромбозів у незвичній локалізації, таких як церебральні та вісцеральні вени. Препаратом вибору для первинної профілактики тромботичних подій у пацієнтів з істинною поліцитемією та есенціальною тромбоцитопенією є ацетилсаліцилова кислота (АСК) у дозі 75-100 мг/добу. Провідними факторами ризику виникнення тромбозів у цієї категорії пацієнтів вважаються вік ≥ 60 років, попередні тромбози в анамнезі та наявність мутації *JAK2V617F* (T. Barbui et al., 2021). Необхідно пам'ятати, що АСК може підвищити ризик розвитку кровотечі, особливо у пацієнтів із мутаціями *CALR*. АСК раніше активно використовувалась з метою зниження ризику артеріальних

і венозних тромбозів при істинній поліцитемії, проте безпека подвійної антикоагулянтної терапії не була підтверджена. Натомість подвійна антикоагуляція з використанням АСК та антикоагулянту значно підвищувала ризик виникнення кровотечі порівняно лише з АСК (ВР загальної кількості крововиливів 5,83; 95% ДІ 3,36-10,11; $p < 0,001$; ВР тяжкої кровотечі 49; 95% ДІ 3,02-18,62; $p < 0,001$; J.I. Zwicker et al., 2021).

За результатами рандомізованого дослідження THROMBOTEST, у якому порівнювали НМГ, анти-тромбін і нефракційований гепарин для тромбопрофілактики під час індукційної терапії гострого лімфобластного лейкозу у дітей і підлітків, у 42 (4,4%) пацієнтів виникла тромбоемболія. Пацієнти, яким було призначено нефракційований гепарин, мали вищий ризик тромбоемболії (8,0%) порівняно з особами, які були рандомізовані для прийому еноксапарину (3,5%; $p = 0,011$) або анти-тромбіну (1,9%; $p < 0,001$; J. Greiner et al., 2019).

Антикоагулянтна профілактика НМГ у дозі 0,79 (0,39-1,20) мг/кг маси тіла знижує частоту ВТЕ у дорослих із ГЛЛ, які отримують терапію на основі аспарагінази. Так, згідно з даними ретроспективного когортного дослідження, ВТЕ розвинувся у 13,6% пацієнтів групи еноксапарину та у 27,3% пацієнтів контрольної групи (ВР 0,42; 95% ДІ 0,21-0,83; H. Sibai et al., 2020).

У нещодавно проведеному дослідженні CARAVAGGIO, в якому взяли участь 1170 пацієнтів, частота рецидивів ВТЕ та клінічно значущих кровотеч була нижчою при прийомі НМГ порівняно з апіксабаном. Проте це дослідження включало лише 7% онкогематологічних пацієнтів, серед яких не було хворих із гострим лейкозом та тромбоцитопенією (Agnelli et al., 2020). Враховуючи високий ризик розвитку геморагічних ускладнень при призначенні ПОАК хворим на гострий лейкоз, профілактику ВТЕ таким особам зазвичай проводять НМГ.

Таким чином, в онкогематологічних пацієнтів високим є як ризик тромбозу, так і ризик кровотечі, що зумовлює необхідність персоналізованого підходу до профілактики у них ВТЕ. Більша доказова база застосування НМГ порівняно з ПОАК дозволяє ширше призначати ці препарати з метою профілактики ВТЕ в онкологічних хворих групи високого ризику.

Після завершення доповідей відбулася дискусія, під час якої спікери відповіли на запитання учасників вебінару.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

3

ПЕРЕДПЛАТА НА 2022 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2022 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», через регіональні передплатні агентства, через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>, а також у редакції за тел. (044) 364-40-28:

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер

«Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс — 37634

Періодичність виходу — 6 разів на рік

Вартість передплати

на 6 місяців — 369,95 грн;

на 12 місяців — 733,90 грн.



Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:

р/р UA 063510050000026009643535200 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 41031234

Наша адреса: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

Телефон відділу передплати (044) 364-40-28.

E-mail: podpiska@health-ua.com

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Отримувач платежу: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»

Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 063510050000026009643535200

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс — 37634)	12 місяців (2022 р.)	733,90

Підпис платника _____ Дата «___» 20__ р.

Отримувач платежу: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»

Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 063510050000026009643535200

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс — 37634)	12 місяців (2022 р.)	733,90

Підпис платника _____ Дата «___» 20__ р.

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/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 B01A B05. **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). **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 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 злоякісного 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. Спінальна 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 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; 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

MAT-UA-2001097 (31.12.20)