НОВЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ: ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЛИ СНИЖЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ?

С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Венозные тромбоэмболии по-прежнему остаются большой проблемой в лечении хирургических пациентов. Так, известно, что вследствие развития тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии в год в странах Европы погибает более 500 000 человек. Кроме того, у 1,66 млн пациентов диагностируются нефатальные тромбоэмболии, которые требуют активного медикаментозного и нелекарственного вмешательства [1].

Одним из важных методов профилактики тромбообразования является назначение антикоагулянтов.

Первым антикоагулянтным препаратом, который начали применять для профилактики развития венозных тромбоэмболий, стал нефракционированный гепарин НФГ [2]. Препарат был открыт еще в 1916 г. НФГ состоит из смеси полисахаридов с различной длиной цепей и молекулярными массами от 5 000 до 30 000 Дальтон. Механизм действия препарата реализуется путем связывания с антитромбином III (ATIII) – протеолитическим ферментом, тормозящим превращение фибриногена в фибрин. Связывание НФГ с ATIII приводит к конформационным изменениям ATIII, вызывающим резкое повышение его активности (примерно в 1 000 раз). Комплекс НФГ-ATIII инактивирует ряд активированных факторов свертывания: факторов IIa (тромбин), IXa (фактор Кристмаса, тромбопластин плазмы), Xa (фактор Стюарта-Пауэра) и XIa (предшественник плазменного тромбопластина). Однако основным является ингибирование тромбина и Xa-фактора, что препятствует тромбообразованию, но не вызывает лизирования уже существующего тромба [3].

Сложными моментами при применении НФГ являются необходимость в постоянной в/в инфузии с коррекцией дозы по уровню АЧТВ и опасность развития гепарининдуцированной тромбоцитопении. Учитывая вышесказанное, поддержание целевого уровня АЧТВ для достижения необходимого антикоагулянтного эффекта может вызывать значительные трудности [3].

В связи с вышеизложенными трудностями широкое распространение получила практика профилактики венозных тромбоэмболий в хирургии с помощью низкомолекулярных гепаринов. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) были получены путем химической или ферментативной деполимеризации полисахаридных цепей гепарина. Различные НМГ содержат от 25 до 50% пентасахаридных цепей, состоящих из более чем 18 сахаридов. Они способны инактивировать и тромбин, и Xa-фактор. Цепи НМГ, содержащие менее 18 сахаридов, инактивируют только Xa-фактор, не воздействуя на тромбин, т. е. обладают более селективным антикоагулянтным действием. Преимуществами НМГ перед НФГ являются дозонезависимый клиренс и более длительный период полувыведения, что приводит к более предсказуемому антикоагулянтному эффекту при введении препарата 1–2 раза в день. Другим преимуществом НМГ является отсутствие необходимости

в лабораторном контроле показателей свертывающей системы. НМГ разных производителей отличаются друг от друга молекулярными массами (от 4 200 до 6 000 Дальтон), что определяет их отличия по фармакодинамическим и фармакокинетическим показателям [4].

В настоящее время профилактика развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в хирургии с использованием эноксапарина в связи с доказанной высокой эффективностью и безопасностью его применения [5] является золотым стандартом терапии. Официально зарегистрированным показанием к применению эноксапарина является профилактика венозных тромбозов и эмболий, особенно в ортопедической и общехирургической практике [6].

В последние годы на фармацевтическом рынке стали появляться новые антикоагулянтные средства, которые также позиционируются как средства эффективной тромбопрофилактики и предлагаются как альтернатива назначения эноксапарина, в частности, в хирургии и травматологии.

Так, в арсенале практического врача сегодня есть фондапаринукс – селективный, непрямой ингибитор Ха-фактора, являющийся синтетическим аналогом содержащегося в гепарине пентасахарида. Препарат реализует антикоагулянтное действие через антитромбин. Фондапаринукс активирует изменение антитромбина, что приводит к резкому усилению тропности антитромбина к Ха-фактору и потенцированию обычного ингибирующего эффекта антитромбина на Ха-фактор приблизительно в 300 раз [7].

Еще одним новым антикоагулянтом является дабигатран – селективный конкурентный прямой ингибитор тромбина обратимого действия. Препарат назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, которое после всасывания быстро превращается под действием эстераз плазмы в активный дабигатран [8]. Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т. е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба.

Кроме того, на фармацевтическом рынке сейчас доступны и новые пероральные ингибиторы Ха-фактора – апиксабан и ривароксабан.

В отношении всех указанных новых антикоагулянтов проведены клинические исследования по изучению эффективности и безопасности их применения для профилактики венозных тромбоэмболий в ортопедии [9–14], и чрезвычайно интересно, что практически во всех исследованиях сравнение свойств новой лекарственной технологии проводилось по отношению к эноксапарину.

Итак, на основании имеющихся на сегодняшний день результатов клинических исследований можем ли мы утверждать, что новые антикоагулянты имеют преимущества перед эноксапарином в профилактике развития венозных тромбоэмболий?

Ответ на этот вопрос был получен в целом ряде проведенных совсем недавно метаанализов.

Так, авторы одного из таких исследований [15] обобщили данные об эффективности и безопасности использования эноксапарина, ривароксабана, дабигатрана и апиксабана при профилактическом их использовании после операций по замене тазобедренного или коленного сустава. При проведении этого метаанализа были учтены результаты 16 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых принимали участие 38 747 пациентов.

Интегральная оценка имеющихся на сегодняшний день данных позволила установить, что более высокая активность ряда новых антикоагулянтов по отношению к эноксапарину зачастую сопровождается более высокой частотой развития кровоточений – такая закономерность, в частности, была установлена для ривароксабана.

Учитывая полученные данные, авторы исследования пришли к выводу, что полный учет всех свойств препаратов не позволяет на сегодняшний день говорить о клинических

АТЕРОТРОМБОЗ №1 2013 ••••••

преимуществах новых антикоагулянтов при профилактике венозных тромбоэмболий.

Результаты еще одного недавно опубликованного метаанализа [16] также ориентируют клинициста на необходимость вдумчивого подхода при выборе лекарственной технологии для профилактики венозных тромбоэмболий.

На основании обобщения результатов 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) авторы смогли прийти к выводу о более высокой эффективности профилактического применения фондапаринукса по сравнению с эноксапарином, однако эта более высокая эффективность сочеталась со статистически значимым повышением риска развития кровотечений (относительный риск [ОР] 1,27; 95% границы доверительного интервала [ДИ] 1,04–1,55). Первичная эффективность дабигатрана в дозе 220 мг, апиксабана и бемипарина была сходной с эффективностью эноксапарина, а в дозе 150 мг профилактический эффект дабигатрана был значимо ниже такового у эноксапарина (ОР 1,20; 95% ДИ 1,03–1,41).

Таким образом, и результаты данного метаанализа не позволили доказать клинических преимуществ использования новых антикоагулянтов по сравнению с эноксапарином при их профилактическом использовании после больших ортопедических вмешательств.

В настоящее время возникла определенная настороженность в отношении профиля безопасности дабигатрана. Это произошло после детального анализа исследования RE-LY [17], целью которого было изучение эффективности нового антикоагулянта в отношении профилактики инсульта у больных фибрилляцией предсердий по сравнению с варфарином.

Результаты цитируемого исследования свидетельствовали о статистически значимо большей частоте развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с терапией варфарином: частота развития ЖКК в группе дабигатрана составила 1,51%, а в группе варфарина 1,02%.

Кроме того, в группе пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг, была выявлена на 38% статистически достоверно более высокая частота развития инфаркта миокарда (ИМ).

В целях выяснения влияния дабигатрана на риск развития ИМ K. Uchino с соавт. был проведен метаанализ [18], в который были включены результаты 7 исследований (n = 30514), в т. ч. 2 исследования у пациентов с фибрилляцией предсердий, 1 – у пациентов с острыми венозными тромбоэмболическими осложнениями, 1 – у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), в 3 исследованиях изучалась эффективность кратковременной профилактики тромбоза глубоких вен. Пациенты контрольных групп получали варфарин, эноксапарин или плацебо. В 2 исследованиях сравнивали эффективность дабигатрана и варфарина в профилактике инсульта у больных с ФП (Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients With Persistent AF Study – PETRO) [19] и RE-LY [17]), в 1 исследовании дабигатран сравнивали с варфарином у пациентов с острыми венозными тромбоэмболическими осложнениями (RE-COVER) [20], 1 исследование у больных ОКС было плацебо-контролируемым (RE-DEEM) [21] и в 3 исследованиях сравнивали эффективность кратковременной (медиана наблюдения 1 месяц и менее) профилактики венозного тромбоза дабигатраном и эноксапарином после протезирования суставов (RE-NOVATE, RE-MODEL и RE-NOVATEII) [22–24]. Ни в одном исследовании ИМ или ОКС не рассматривались как первичные исходы. Целью всех исследований было доказать, что дабигатран по крайней мере не отличается от препаратов сравнения по частоте кровотечений или других сосудистых исходов.

При проведении метаанализа на основании первичных результатов исследования RE-LY [18] было показано, что лечение дабигатраном ассоциировалось с более высоким риском развития ИМ или ОКС, чем применение препаратов сравнения (237 из 20 000 [1,19%] и 83 из 10 514 [0,79%] пациентов соответственно; отношение шансов 1,33; 95% ДИ 1,03–1,71; p = 0,03).

Фармакологический механизм, объясняющий увеличение риска ИМ или ОКС при лечении дабигатраном, неизвестен. Лекарственные вещества дают многочисленные эффекты, а в процессе разработки новых препаратов или их клинического применения иногда обнаруживают непредвиденное действие. Разработка другого прямого ингибитора тромбина – ксимелагатрана была прекращена в связи с высоким риском гепатотоксичности [25]. Хотя ксимелагатран мог снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений за счет антикоагулянтной активности, он вызывал увеличение уровней некоторых провоспалительных маркеров [26]. Соответственно, дабигатран, относящийся к тому же классу лекарственных веществ, может давать эффекты, способствующие развитию атеросклероза или атеротромботических осложнений. Подобных осложнений не было отмечено в крупных РКИ ингибиторов фактора Ха апиксабана и ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий [27–29].

Итак, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о необходимости пристального внимания к профилю безопасности новых антикоагулянтных препаратов. Необходимо проведение дополнительных клинических, фармакоэпидемиологических исследований, которые позволили бы разрешить возникшие вопросы, связанные с их небезопасным использованием.

Таким образом, выбор препарата для профилактики венозных тромбоэмболий в хирургии должен осуществляться с учетом комплексной оценки всех свойств антикоагулянта. Крайне важно при этом понимать, что применение препарата с худшим профилем безопасности и развитие лекарственных осложнений сведет на нет все достигнутые успехи в лечении основного заболевания.

Литература

1. *Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G.* et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007; 98: 756–64.
2. *Hirsh J., Raschke R.* Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 188S–203S.
3. *Hochman J.S., Wali A.U., Barvila D.* et al. A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. Am Heart J 1999; 138: 313– 8.
4. *Hirsh J., Warkentin T.E., Raschke R., Granger C., Ohman E.M., Dalen J.E.* Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest 1998; 114: 489S–510S.
5. *Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R.* et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133 (6 suppl): S381–453.
6. www.grls.rosminzdrav.ru
7. *Diuguid D.L.* Choosing a Paranteral Anticoagulant Agent. N Engl J Med 2001; 345:18, 1340–1341.
8. *Панченко Е.П.* Антикоагулянтная терапия в кардиологии: вчера, сегодня завтра. Кардиология. – 2010. – № 7. – С. 4–7.
9. *Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P.* et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J ThrombHaemost 2007; 5: 2178–85.
10. *Eriksson B.I., Dahl O.E., Huo M.H., Kurth A.A., Hantel S., Hermansson K.* et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. Thromb Haemost 2011; 105: 721–9.
11. *Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C., Lieberman J.R., Rosencher N Bandel T.* et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 2776–86.
12. *Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L., Bauer K.A., Gent M., Kwong L.M.* et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total

АТЕРОТРОМБОЗ №1 2013 ••••••

knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. Lancet 2009; 373: 1673–80.
13. *Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., Pineo G., Chen D., Hornick P.* et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double-blind trial. Lancet 2010; 375: 807–15.
14. *Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E., Pineo G., Chen D., Ramirez L.M.* et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med 2010; 363: 2487–98.
15. *Gomez-Outes A., Terleira-Fernandez A.I., Suarez-Gea L., Vargas-Castrillon E.* Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for tromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. BMJ 2012; 344: e3675.
16. *Yoshida R. de A., Yoshida W.B., Maffei R.* et al. Systematic review of randomized controlled trials of new anticoagulants for venous tromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries, compared with enoxaparin. Annals of Vascular Surgery 2013; 27 (3): 355–369.
17. *Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S.* et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17; 361 (12): 1139–51.
18. *Uchino K., Hernandez A.V.* Dabigatran Association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med. Published online January 9, 2012. doi:10.1001/archinternmed. 2011. 1666.
19. *Ezekowitz M.D., Reilly P.A., Nehmiz G.* et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). Am J Cardiol. 2007; 100 (9): 1419–1426.
20. *Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K.* et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009; 361 (24): 2342–2352.
21. *Oldgren J., Budaj A., Granger C.B.* et al. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. Eur Heart J. 2011; 32 (22): 2781–2789.
22. *Eriksson B.I., Dahl O.E., Huo M.H.* et al; RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*): a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Thromb Haemost. 2011; 105 (4): 721–729.
23. *Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N.* et al; RENOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2007; 370 (9591): 949–956.
24. *Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N.* et al; REMODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost. 2007; 5 (11): 2178–2185.
25. *Albers G.W., Diener H.C., Frison L.* et al; SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA. 2005; 293 (6): 690–698.
26. *Christersson C., Oldgren J., Wallentin L., Siegbahn A.* Treatment with an oral direct thrombin inhibitor decreases platelet activity but increases markers of inflammation in patients with myocardial infarction. J Intern Med. 2011; 270 (3): 215–223.
27. *Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C.* et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 364 (9): 806–817.
28. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J.* et al. Rivaroxaban vs warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365 (10): 883–891.
29. *Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.* et al. Apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365 (11): 981–992. Medline: 21870978.

ОПЫТ И ДОВЕРИЕ ВСЕГО МИРА В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ

Клексан® – многофункциональный антитромботик биологического происхождения

- С обширной доказательной базой[1]
- С большим спектром показаний для широкого круга пациентов[2]
- Выбран врачами всего мира для лечения более чем 350 миллионов пациентов[3]

КЛЕКСАН®
эноксапарин натрия

Доказанная и предсказуемая защита

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЛЕКСАН®

Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев и шприцев с системой защиты иглы, содержащих 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг эноксапарина натрия. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия. **Показания к применению:** профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях; профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс по классификации NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования; лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее; профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при длительности сеанса не более 4 часов); лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой; лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству. **Способ применения и дозы:** Клексан® вводится глубоко подкожно или внутривенно. Препарат нельзя вводить внутримышечно! Профилактика венозных тромбозов измболий при хирургических вмешательствах: при умеренном риске развития тромбозов и эмболий – 20 мг 1 раз в сутки за 2 часа до хирургического вмешательства, при высоком риске – 40 мг 1 раз в сутки за 12 часов до хирургического вмешательства или 30 мг 2 раза в сутки через 12–24 часа после операции. Длительность лечения – в среднем 7–10 дней. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме: 40 мг 1 раз в сутки в течение 6–14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее: 1,5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки или 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки. Длительность лечения – в среднем 10 дней. Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа: 1 мг/кг массы тела в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. При высоком риске кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или 0,75 мг – при одинарном. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния больного). Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: лечение начинают свнутривенного болюсного введения Клексана® в дозе 30 мг, а затем (в пределах 15 минут) проводят подкожное введение в дозе 1 мг/кг (первые 2 инъекции – максимально по 100 мг Клексана®). Все последующие подкожные дозы вводятся каждые 12 часов из расчета 1 мг/кг массы тела. При комбинации с любыми тромболитиками Клексан® должен вводиться в интервале от 15 мин. до начала тромболитической терапии до 30 мин. после нее. Сразу после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST должен одновременно начинаться прием ацетилсалициловой кислоты в течение не менее 30 дней (если нет противопоказаний). Рекомендуемая продолжительность лечения – 8 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации менее 8 дней (подробно: см. полную инструкцию по препарату). У лиц 75 лет и старше с ОКС с подъемом сегмента ST: не применяется первоначальное болюсное введение, Клексан® вводится подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 часов (первые 2 инъекции – максимально по 75 мг Клексана®). Все последующие дозы – как–дые 12 часов из расчета 0,75 мг/кг массы тела. Пациенты пожилого возраста: за исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, снижения дозы Клексана® не требуется, если отсутствует нарушение функции почек,. Пациенты с почечной недостаточностью: при легком и умеренном нарушении функции почек коррекции дозы не требуется. При тяжелом нарушении функции почек рекомендована коррекция дозы (см. полную инструкцию по препарату). Пациенты с печеночной недостаточностью: соблюдать осторожность (см. полную инструкцию по препарату). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины; состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающая аневризма аорты (за исключением хирургического вмешательства), геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тяжелая эноксапарин- или гепарин-индуцированная тромбоцитопения; беременные с искусственными клапанами сердца; возраст до 18 лет. **С осторожностью использовать при:** нарушениях гемостаза; тяжелых васкулитах; эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта; недавно перенесенном ишемическом инсульте; неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии; диабетической или геморрагической ретинопатии; тяжелом сахарном диабете; недавно перенесенной или предполагаемой неврологической или офтальмологической операции; проведении спинальной или эпидуральной анестезии, спинномозговой пункции (недавно перенесенной); недавних родах; эндокардите бактериальном (остром или подостром); перикардите или перикардиальном выпоте; почечной и/или печеночной недостаточности; внутриматочной контрацепции; тяжелой травме (особенно центральной нервной системы), открытых ранах на больших поверхностях; одновременном приеме препаратов, влияющих на систему гемостаза. **Особые указания:** рекомендуется регулярный контроль количества тромбоцитов до и во время лечения Клексаном®, а также проведение наблюдения, особенно за пациентами старше 80 лет и при назначении препарата в лечебных целях. У женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг возможен повышенный риск развития кровотечений. С особой осторожностью Клексан® следует назначать больным, в анамнезе которых имеются сведения о тромбоцитопении, вызванной гепарином. При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить Клексан® и перевести больного на другую терапию (см. полную инструкцию по препарату). Для снижения риска кровотечений из спинномозгового канала при эпидуральной или спинальной анестезии необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. полную инструкцию по препарату). Чрескожная коронарная ангиопластика: см. полную инструкцию по препарату. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Клексан® нельзя смешивать с другими препаратами! В сочетании с салицилатами системного действия, ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными средствами, декстранами, системными глюкокортикостероидами, тиклопидином и клопидогрелом, тромболитиками или антикоагулянтами, другими антитромбоцитарными препаратами возможно возрастание риска развития кровотечения. **Беременность и лактация:** Клексан® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном®. **Побочные эффекты:** кровотечение, боль, гематомы (в том числе забрюшинные, внутричерепные и нейроаксиальные) и покраснение кожных покровов, гематома и боль в месте инъекции. Возможны аллергические реакции, крапивница, зуд, незначительная, преходящая, бессимптомная тромбоцитопения, а также обратимое и бессимптомное увеличение активности печеночных трансаминаз (подробно см. полную инструкцию по препарату). **Передозировка:** антикоагулянтные эффекты можно нейтрализовать путем медленной внутривенной инфузии протамина сульфата. 1 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексана® (см. полную инструкцию по препарату). Анти-Ха активность Клексана® полностью нейтрализовать нельзя (максимально на 60%). **Регистрационный номер:** П № 014462/01. **Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению**

RU.ENO.121117

1. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails, Last accessed 4/03/2012. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан®. Регистрационный номер: П №014462/01.
3. http://en.sanofi.com/products/other_products/other_products.aspx accessed 20.12.2011. IMS 2010.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская д. 22.
Тел.: (495) 721 14 00, факс: (495) 721 14 11, www.sanofi-aventis.ru

SANOFI