

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЕПАРИН

Регистрационный номер: Р N002077/01

Торговое наименование: Гепарин

Международное непатентованное наименование: гепарин натрия

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и подкожного введения

Состав

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество:

гепарин натрия – 5000 МЕ

Вспомогательные вещества:

бензиловый спирт – 9,0 мг, натрия хлорид – 3,4 мг, хлористоводородная кислота (кислота соляная) или натрия гидроксид – до pH 5,0-7,5, вода для инъекций – до 1 мл

Описание: Прозрачная бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство прямого действия.

Код АТХ: B01AB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антикоагулянт прямого действия. Относится к группе средномолекулярных гепаринов. Замедляет образование фибрина. Антикоагулянтный эффект обнаруживается *in vitro* и *in vivo*, наступает непосредственно после внутривенного применения.

Механизм действия гепарина натрия основан, прежде всего, на связывании с антитромбином III – ингибитором активированных факторов свертывания крови: Па (тромбина), IXa, Xa, XIa, XIIa (особенно важной является способность ингибировать тромбин и активированный фактор X). Гепарин натрия увеличивает почечный кровоток; повышает сопротивление сосудов мозга, уменьшает активность мозговой гиалуронидазы, активирует липопротеинлипазу и обладает гиполипидемическим действием. Снижает активность сурфактанта в легких, подавляет чрезмерный синтез альдостерона в коре надпочечников, связывает адреналин, модулирует реакцию яичников на гормональные стимулы, усиливает активность паратгормона. В результате взаимодействия с ферментами

гепарин натрия может увеличивать активность тирозингидроксилазы мозга, пепсиногена, ДНК-полимеразы и снижать активность миозиновой АТФазы, пируваткиназы, РНК-полимеразы, пепсина. Клиническое значение этих эффектов гепарина натрия остается недостаточно изученным.

У пациентов с ишемической болезнью сердца (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) снижает риск развития острых тромбозов коронарных артерий, инфаркта миокарда и внезапной смерти. Уменьшает частоту повторных инфарктов и летальность пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

В высоких дозах эффективен при тромбоэмболии легочной артерии и венозном тромбозе, в малых – для профилактики венозных тромбозов, в том числе после хирургических операций.

Антикоагулянтное действие при однократном внутривенном введении развивается через несколько минут и продолжается до 4-5 часов. При подкожном введении действие начинается через 20-30 минут и продолжается 12 часов и больше (в зависимости от дозы). Для нефракционированного стандартного гепарина соотношение антиагрегантной активности (антифактора Ха) и антикоагулянтной активности (АЧТВ) составляет 1:1.

Дефицит антитромбина III в плазме или в месте тромбоза может снизить антитромботический эффект гепарина натрия.

Фармакокинетика

Всасывание

После внутривенного введения максимальная концентрация (C_{max}) достигается практически сразу; после подкожного введения – через 4-5 часов.

Распределение

Связь с белками плазмы – до 95 %; объем распределения очень маленький – 0,06 л/кг (не покидает сосудистое русло из-за сильного связывания с белками плазмы крови). Не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы (клетками ретикуло-эндотелиальной системы – РЭС), концентрируется в печени и селезенке.

Метаболизм и элиминация

Метаболизируется в печени с участием N-десульфамидазы и гепариназы тромбоцитов, включающейся в метаболизм гепарина натрия на более поздних этапах. Участие в метаболизме тромбоцитарного фактора IV (антигепаринового фактора), а также

связывание гепарина натрия с системой макрофагов объясняет быструю биологическую инактивацию и кратковременность действия. Десульфатированные молекулы под воздействием эндогликозидазы почек превращаются в низкомолекулярные фрагменты.

Период полувыведения препарата ($T_{1/2}$) составляет 1-6 часов (в среднем 1,5 часа). Период полувыведения увеличивается при ожирении, почечной и печеночной недостаточности, уменьшается при тромбозах легочной артерии, инфекционных заболеваниях, злокачественных новообразованиях.

Выводится почками в виде неактивных метаболитов. При введении высоких доз возможно выведение (до 50 %) в неизменном виде. Не выводится посредством гемодиализа.

Показания к применению

- профилактика и лечение венозных тромбозов (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей; тромбоз почечных вен) и тромбозов легочной артерии;
- профилактика и лечение тромботических осложнений, ассоциированных с фибрилляцией предсердий;
- профилактика и лечение периферических артериальных эмболий (в том числе ассоциированных с митральными пороками сердца);
- лечение острых и хронических коагулопатий потребления (включая I стадию ДВС-синдрома);
- острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ);
- инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: при тромболитической терапии, при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации (баллонная ангиопластика со стентированием или без него) и при высоком риске артериальных или венозных тромбозов и тромбозов;
- профилактика и терапия микротромбообразования и нарушений микроциркуляции, в том числе при гемолитико-уремическом синдроме, гломерулонефритах (включая волчаночный нефрит) и при форсированном диурезе;
- профилактика свертывания крови при гемотрансфузии, в системах экстракорпоральной циркуляции (экстракорпоральное кровообращение при операции на сердце, гемосорбция, цитаферез) и при гемодиализе;
- обработка сосудистых катетеров.

Противопоказания

- гиперчувствительность к гепарину натрия или другим компонентам препарата;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения (с тромбозом или без него) в анамнезе или в настоящее время;
- кровотечение (за исключением тех случаев, когда польза применения гепарина натрия перевешивает потенциальный риск);
- гепарин натрия в терапевтической дозе не должен назначаться, если нет возможности обеспечить регулярный лабораторный мониторинг свертываемости крови;
- новорожденные (до 28 дня жизни), в особенности недоношенные (родившиеся при сроке беременности 37 недель и менее) или имеющие низкую массу тела (2500 грамм и менее) (входящий в состав бензиловый спирт может послужить причиной возникновения токсических и анафилактикоидных реакций).
- беременность и период грудного вскармливания (входящий в состав бензиловый спирт может послужить причиной возникновения токсических и анафилактикоидных реакций).

С осторожностью

- поливалентная аллергия (в том числе бронхиальная астма);
- патологические состояния, ассоциирующиеся с повышенным риском кровотечений, такие как:
 - заболевания сердечно-сосудистой системы: острый и подострый инфекционный эндокардит, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, расслаивание аорты, аневризма сосудов головного мозга;
 - заболевания пищеварительной системы: эрозивно-язвенные поражения органов желудочно-кишечного тракта (в том числе стресс-индуцированные), варикозное расширение вен пищевода при циррозе печени и других заболеваниях, длительное использование желудочных и тонкокишечных дренажей, язвенный колит, геморрой;
 - заболевания органов кроветворения и лимфатической системы: лейкозы, гемофилии, тромбоцитопения, геморрагический диатез;
 - заболевания центральной нервной системы: геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма;
 - злокачественные новообразования;
 - врожденный дефицит антитромбина III и заместительная терапия препаратами

антитромбина III (для уменьшения риска кровотечений необходимо применять меньшие дозы препарата);

– лечение фибринолитиками, пероральными антикоагулянтами, средствами, ингибирующими агрегацию тромбоцитов, такими как ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрел, блокаторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов;

– лечение препаратами, повышающими концентрацию калия в сыворотке крови, а также наличие риска развития гиперкалиемии (например, сахарный диабет, нарушение функции почек);

– прочие физиологические и патологические состояния: период менструации, угроза выкидыша, ранний послеродовой период (первые 2-4 часа после родов), тяжелые заболевания печени с нарушением белково-синтетической функции, хроническая почечная недостаточность, недавно перенесенное хирургическое вмешательство на глазах, головном или спинном мозге, недавно проведенная люмбальная пункция, спинальная или эпидуральная анестезия, пролиферативная диабетическая ретинопатия, васкулиты;

– детский возраст до 3-х лет (входящий в состав бензиловый спирт может послужить причиной возникновения токсических и анафилактикоидных реакций);

– пожилой возраст (старше 60 лет, в особенности у женщин).

Применение гепарина натрия возможно в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии превышает потенциальный риск.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение гепарина натрия при беременности или в период грудного вскармливания возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. Не следует применять препараты гепарина натрия, содержащие бензиловый спирт (см. разделы «Состав», «Противопоказания»).

Беременность

Контролируемые клинические исследования применения гепарина натрия у беременных не проводились. В исследованиях у человека и животных было установлено, что гепарин натрия не проникает через плацентарный барьер. До настоящего времени отсутствуют данные, указывающие на возможность возникновения пороков развития плода вследствие применения гепарина натрия во время беременности; отсутствуют также результаты экспериментов на животных, которые указывали бы на эмбрио- или фетотоксическое

действие гепарина натрия. Однако имеются данные о повышении риска преждевременных родов и самопроизвольных абортов, связанных с кровотечением. Необходимо учесть вероятность возникновения осложнений при применении гепарина натрия у беременных женщин с сопутствующими заболеваниями, а также у беременных, получающих дополнительное лечение. Ежедневное применение высоких доз гепарина натрия в течение более 3 месяцев может повысить риск развития остеопороза у беременных женщин. Поэтому непрерывное применение высоких доз гепарина натрия не должно превышать 3 месяца. Эпидуральная анестезия не должна применяться у беременных женщин, которым проводится антикоагулянтная терапия. Антикоагулянтная терапия противопоказана при угрозе возникновения кровотечения, например при угрожающем аборте.

Грудное вскармливание

Гепарин натрия не выделяется с грудным молоком. Ежедневное применение высоких доз гепарина натрия в течение более 3 месяцев может повысить риск развития остеопороза у кормящих женщин. В случае необходимости применения в указанные периоды необходимо соотнести ожидаемую пользу и риск применения препарата.

Способ применения и дозы

С лечебной целью препарат Гепарин натрия назначают в виде непрерывной внутривенной инфузии или в виде регулярных внутривенных инъекций, а также подкожно (в переднелатеральную стенку живота). Препарат не предназначен для внутримышечного введения.

С профилактической целью – подкожно, по 5000 МЕ/сутки, с интервалами 8-12 часов. Обычным местом для подкожных инъекций является переднелатеральная стенка живота (в исключительных случаях вводят в верхнюю область плеча или переднюю поверхность бедра); при этом используют тонкую иглу, которую следует вводить глубоко, перпендикулярно, в складку кожи, удерживаемую между большим и указательным пальцем до окончания введения раствора. Следует каждый раз чередовать места введения (во избежание формирования гематомы). Первую инъекцию необходимо осуществлять за 1-2 часа до начала операции; в послеоперационном периоде – вводить в течение 7-10 дней, а в случае необходимости – более длительное время.

Начальная доза препарата Гепарин натрия, вводимого в лечебных целях, обычно составляет 5000 МЕ и вводится внутривенно, после чего лечение продолжают, используя подкожные инъекции или внутривенные инфузии.

Поддерживающие дозы определяются в зависимости от способа применения:

- при непрерывной внутривенной инфузии назначают по 1000-2000 МЕ/час (24000-48000 МЕ/сутки), разводя препарат 0,9 % раствором натрия хлорида;
- при регулярных внутривенных инъекциях назначают по 5000-10000 МЕ препарата каждые 4-6 часов;
- при подкожном введении препарат вводят каждые 12 часов по 15000-20000 МЕ или каждые 8 часов по 8000-10000 МЕ.

Лабораторный мониторинг эффективности и безопасности терапии препаратом Гепарин натрия

Дозу препарата Гепарин натрия необходимо корректировать на основании лабораторных показателей свертываемости крови. При применении препарата необходимо контролировать активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) или время свертывания крови (ВСК). Вводимая доза препарата считается адекватной, если АЧТВ в 1,5-2,5 раза превышает нормальные значения или если ВСК пациента в 2,5-3,0 раза выше контрольных значений.

При непрерывной внутривенной инфузии препарата рекомендуется определить исходное АЧТВ, затем определять АЧТВ каждые 4 часа с последующим увеличением или уменьшением скорости инфузии до достижения целевого уровня АЧТВ (в 1,5-2,5 раза выше нормы), в дальнейшем определять АЧТВ каждые 6 часов.

При болюсном внутривенном введении препарата Гепарин натрия рекомендуется определить исходное АЧТВ, затем определять АЧТВ перед каждым болюсным введением с последующим увеличением или уменьшением вводимой дозы препарата.

При подкожном введении препарата Гепарин натрия рекомендован контроль АЧТВ через 4-6 часов после инъекции с последующим увеличением или уменьшением вводимой дозы препарата.

При применении препарата Гепарин натрия в низких дозах для профилактики тромбоэмболических осложнений контролировать АЧТВ не обязательно. Если мониторинг все же необходим, следует проводить анализ на анти-Ха активность, так как АЧТВ удлиняется незначительно.

Непрерывная внутривенная инфузия является наиболее эффективным способом применения препарата Гепарин натрия, лучшим, чем регулярные (периодические) инъекции, т. к. обеспечивает более стабильную гипокоагуляцию и реже вызывает кровотечения.

Применение препарата Гепарин натрия в особых клинических ситуациях

Первичная чрескожная коронарная ангиопластика при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: препарат Гепарин натрия вводится внутривенно болюсно в дозе 70-100 МЕ/кг (если не планируется применение ингибиторов гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов) или в дозе 50-60 МЕ/кг (при совместном применении с ингибиторами гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов).

Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: препарат Гепарин натрия вводится внутривенно болюсно в дозе 60 МЕ/кг (максимальная доза 4000 МЕ), с последующей внутривенной инфузией в дозе 12 МЕ/кг (не более 1000 МЕ/час) в течение 24-48 часов. Целевой уровень АЧТВ 50-70 секунд или в 1,5-2,0 раза выше нормы; контроль АЧТВ через 3, 6, 12 и 24 часа после начала терапии.

Профилактика тромбоэмболических осложнений после хирургических вмешательств с применением низких доз препарата Гепарин натрия: подкожно, глубоко в складку кожи живота. Начальная доза 5000 МЕ за 2 часа до начала операции. В послеоперационном периоде: по 5000 МЕ каждые 8-12 часов в течение 7 дней или до полного восстановления подвижности пациента (в зависимости от того, что наступит раньше). При применении препарата в низких дозах для профилактики тромбоэмболических осложнений контролировать АЧТВ не обязательно.

При профилактике тромбообразования в послеоперационном периоде первую инъекцию препарата Гепарин натрия необходимо осуществлять за 1-2 часа до начала операции; в послеоперационном периоде вводить в течение 7-10 дней, а в случае необходимости – более длительное время.

Применение в сердечно-сосудистой хирургии при операциях с использованием систем экстракорпорального кровообращения: начальная доза препарата Гепарин натрия не менее 150 МЕ/кг массы тела. Далее препарат вводится путем непрерывной внутривенной инфузии со скоростью 15-25 капель/мин по 30000 МЕ на 1 л инфузионного раствора. Общая доза препарата обычно составляет 300 МЕ/кг массы тела (если предполагаемая продолжительность операции менее 60 минут) или 400 МЕ/кг массы тела (если предполагаемая продолжительность операции 60 и более минут).

Применение при гемодиализе: начальная доза гепарина натрия: 25–30 МЕ/кг (или 10000 МЕ) внутривенно болюсно, затем непрерывная инфузия гепарина натрия со скоростью 1500–2000 МЕ/час (если иное не указано в руководстве по применению систем для гемодиализа).

Обработка сосудистых катетеров: для получения гепаринизированного раствора необходимо в 1 мл физиологического раствора (0,9 % раствора натрия хлорида) добавить 0,01 мл препарата Гепарин натрия, то есть получить раствор концентрацией 50 МЕ/1 мл. Гепаринизированный раствор ввести в объеме, равном внутреннему объему просвета катетера. В педиатрии расчет дозы гепаринизированного раствора индивидуален.

Применение в педиатрии: адекватные контролируемые исследования применения препарата Гепарин натрия у детей не проводились. Представленные рекомендации основаны на клиническом опыте.

Начальная доза: 75-100 МЕ/кг внутривенно болюсно в течение 10 минут.

Поддерживающая доза: дети в возрасте 1-3 месяцев – 25-30 МЕ/кг/час (до 800 МЕ/кг/сутки), дети в возрасте 4-12 месяцев – 25-30 МЕ/кг/час (до 700 МЕ/кг/сутки), дети старше 1 года – 18-20 МЕ/кг/час (до 500 МЕ/кг/сутки) внутривенно капельно.

Дозу препарата Гепарин натрия следует подбирать с учетом показателей свертывания крови (целевой уровень АЧТВ 60-85 секунд).

Переход на терапию варфарином: для обеспечения устойчивого антикоагулянтного действия следует продолжить терапию препаратом Гепарин натрия в полной дозе до тех пор, пока не будет достигнут стабильный целевой уровень МНО. После этого введение препарата Гепарин натрия необходимо прекратить.

Переход на терапию дабигатраном: непрерывное внутривенное введение препарата Гепарин натрия следует прекратить сразу же после приема первой дозы дабигатрана. При дробном внутривенном введении пациент должен принять внутрь первую дозу дабигатрана за 1-2 часа до запланированного введения очередной дозы препарата Гепарин натрия.

Побочное действие

Классификация ВОЗ нежелательных реакций по частоте развития

Очень часто	1 на 10 назначений	≥ 10 %
Часто	1 на 100 назначений	≥ 1 %, но < 10 %
Нечасто	1 на 1 000 назначений	≥ 0,1 %, но < 1 %
Редко	1 на 10 000 назначений	≥ 0,01 %, но < 0,1 %
Очень редко	менее 1 на 10 000 назначений	< 0,01 %
Частота неизвестна	не может быть оценена по имеющимся в наличии данным	

Класс системы органов (MedDRA)	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Кровотечения ¹
	Часто	Тромбоцитопения ²
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Аллергические реакции: гиперемия кожи, крапивница, конъюнктивит, ринит, астма, цианоз, тахипноэ, ощущение сдавления, лихорадка, озноб, ангионевротический отёк, кожный зуд и ощущение жара в подошвах, бронхоспазм
	Очень редко	Тяжёлые аллергические реакции: анафилактический шок
Нарушения со стороны эндокринной системы	Нечасто	Гипоальдостеронизм ³
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Нечасто	Повышение концентрации липопротеинлипазы с развитием возвратной гиперлипидемии на фоне отмены гепарина ³
Нарушения со стороны нервной системы	Частота неизвестна	Головокружение, головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гематома
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Частота неизвестна	Тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ, АСТ) ³
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Эритематозные узелки, инфильтрированные, иногда экземоподобные бляшки в месте введения подкожных инъекций ⁴
	Нечасто	Алопеция ³ , кожный зуд, кожная сыпь (в том числе эритематозная и макулопапулезная)
	Редко	Местное раздражение ³ , некроз кожи ³

Класс системы органов (MedDRA)	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Остеопороз ³ , спонтанные переломы костей ³ , боль в суставах ³ , кальцификация мягких тканей ³
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Нечасто	Приапизм ³
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Недостаточная эффективность (на основании определения АЧТВ) ⁵
	Часто	Гематома, раздражение, боль, гиперемия, изъязвление в месте введения
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Гиперкалиемия, повышение концентрации свободных жирных кислот, повышение активности «печёночных» трансаминаз (АЛТ, АСТ), повышение концентрации тироксина, ложное повышение концентрации глюкозы, ошибки в результатах бромсульфалеинового теста, эозинофилия, повышение артериального давления

Примечания:

1. Типичные кровотечения: из желудочно-кишечного тракта и мочевых путей; в месте введения препарата; в областях, подвергающихся давлению; из операционных ран; кровоизлияния в различные органы (в том числе надпочечники, желтое тело, ретроперитонеальное пространство).
2. В начале лечения гепарином иногда может отмечаться преходящая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в диапазоне от $80 \times 10^9/\text{л}$ до $150 \times 10^9/\text{л}$. Обычно данная ситуация не приводит к развитию осложнений и лечение гепарином может быть продолжено. В редких случаях может отмечаться тяжелая тромбоцитопения (синдром образования белого тромба), иногда с летальным исходом. Данное осложнение следует предполагать в случае снижения количества тромбоцитов ниже $80 \times 10^9/\text{л}$ или более чем

на 50 % от исходного уровня, введение гепарина в таких случаях срочно прекращают. У пациентов с тяжелой тромбоцитопенией может развиваться коагулопатия потребления (истощение запасов фибриногена). На фоне гепарин-индуцированной тромбоцитопении: некроз кожи, артериальный тромбоз, сопровождающийся развитием гангрены, инфаркта миокарда, инсульта.

При развитии тяжелой тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов в 2 раза от первоначального числа или ниже $100 \times 10^9/\text{л}$) необходимо прекратить применение гепарина.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) и гепарин-индуцированная тромбоцитопения с тромбозом (ГИТТ) могут возникать в течение нескольких недель после прекращения лечения гепарином. В случае выявления у пациента тромбоцитопении или тромбоза после отмены гепарина следует оценить возможность ГИТ или ГИТТ.

3. При длительном применении (в течение нескольких месяцев).

4. Через 3-21 день после начала лечения гепарином.

5. Наблюдается при состояниях, связанных с дефицитом антитромбина III или другими сопутствующими заболеваниями (см. раздел «Особые указания», подраздел «Гепаринорезистентность») при лечении любыми препаратами нефракционированного гепарина.

Передозировка

Симптомы: кровотечения, чаще всего из кожных покровов, слизистых оболочек, ран, желудочно-кишечного тракта, мочеполового тракта (например, носовое кровотечение, гематурия, мелена, гематомы, точечные кровоизлияния). Снижение артериального давления, снижение гематокрита или другие симптомы, указывающие на скрытое кровотечение.

Лечение: при умеренных, не угрожающих жизни пациента кровотечениях, вызванных передозировкой гепарина натрия, достаточно прекратить его применение. При тяжелых, угрожающих жизни пациента кровотечениях, избыток гепарина натрия нейтрализуют протамина сульфатом (1 мг протамина сульфата на 100 МЕ гепарина). Надо иметь в виду, что гепарин натрия быстро выводится, и если протамина сульфат назначен через 30 минут после введения гепарина натрия, нужно ввести только половину необходимой дозы. Максимальная доза протамина сульфата должна составлять не более 50 мг. В виде болюсной инъекции протамина сульфат вводится медленно, в течение примерно 10 минут. При применении протамина сульфата отмечались тяжелые анафилактические реакции с

летальным исходом, в связи с чем препарат следует вводить только в условиях отделения, оборудованного для оказания экстренной медицинской помощи при анафилактическом шоке. Нейтрализация гепарина натрия оценивается по показателям тромбинового времени и АЧТВ.

В отношении гепарина натрия гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтическое взаимодействие

Раствор гепарина натрия разводят только физиологическим раствором (0,9 % раствор натрия хлорида). Раствор гепарина натрия несовместим со следующими веществами: алтеплаза, амикацина сульфат, амиодарон, ампициллин натрия, бензилпенициллин натрия, ципрофлоксацин, цитарабин, дакарбазин, данорубицин, диазепам, добутамин, доксорубицина гидрохлорид, дроперидол, эритромицин, гентамицина сульфат, галоперидола лактат, гиалуронидаза, гидрокортизона натрия сукцинат, декстроза (глюкоза), жировые эмульсии, идарубицин, канамицина сульфат, метициллин натрия, нетилмицина сульфат, опиоиды, окситетрациклина гидрохлорид, полимиксина В сульфат, промазина гидрохлорид, прометазина гидрохлорид, стрептомицина сульфат, сульфафуразола диэтаноламин, тетрациклина гидрохлорид, тобрамицина сульфат, цефалотин натрия, цефалоридин, ванкомицина гидрохлорид, винбластин сульфат, лабеталола гидрохлорид, нифедипина гидрохлорид.

Фармакокинетическое взаимодействие

Гепарин натрия вытесняет фенитоин, хинидин, пропранолол и производные бензодиазепа из мест их связывания с белками плазмы крови, что может приводить к усилению фармакологического действия указанных препаратов. Гепарин натрия связывается и инактивируется протамина сульфатом, полипептидами, имеющими щелочную реакцию, а также трициклическими антидепрессантами.

Фармакодинамическое взаимодействие

Антикоагулянтное действие гепарина натрия усиливается при одновременном применении с другими лекарственными средствами, влияющими на гемостаз, в том числе с антиагрегантными препаратами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тиклопидин, дипиридамол, эпопростенол/простагландины), антикоагулянтами непрямого действия (варфарин, фениндион, аценокумарол), тромболитическими препаратами (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа), нестероидными противовоспалительными препаратами (фенилбутазон, ибупрофен, индометацин, диклофенак и др.),

глюкокортикоидами и декстраном, в результате чего повышается риск кровотечений. Кроме того, антикоагулянтное действие гепарина натрия может усиливаться при совместном применении с гидроксихлорохином, сульфипиразоном, пробенецидом, этакриновой кислотой, цитостатиками, цефамандолом, цефотетаном, вальпроевой кислотой, пропилтиоурацилом. Антикоагулянтное действие гепарина натрия уменьшается при одновременном применении с адренокортикотропным гормоном (АКТГ), антигистаминными препаратами, аскорбиновой кислотой, алкалоидами спорыньи, никотином, нитроглицерином, сердечными гликозидами, тироксином, тетрациклином и хинином.

Гепарин натрия может уменьшать фармакологическое действие АКТГ, глюкокортикоидов и инсулина.

Перед любыми хирургическими вмешательствами с применением гепарина натрия, не менее чем за 5 дней должны быть отменены пероральные антикоагулянты и антиагреганты, т.к. они могут усиливать кровоточивость во время операций или в послеоперационном периоде.

Особые указания

Гепаринорезистентность

Имеется значительная индивидуальная вариабельность антикоагулянтного ответа на лечение любыми препаратами нефракционированного гепарина. Гепаринорезистентность, определяемая как неадекватный ответ на введение гепарина в стандартных дозах для достижения терапевтических целей (суточная доза 35000 МЕ не вызывает прирост АЧТВ более 1,4 от референтного), имеет место приблизительно у 5-30 % пациентов.

Факторы, предрасполагающие к возникновению гепаринорезистентности, включают:

1. Активность антитромбина III менее 60 % от нормальной (антитромбин III-зависимая гепаринорезистентность): снижение активности антитромбина III может быть наследственным или, чаще, приобретенным (вторичным по отношению к предоперационной терапии гепарином, в основном при хронических заболеваниях печени, нефротическом синдроме, сердечно-легочном шунтировании, диссеминированном внутрисосудистом свертывании слабой степени, или вызванным приемом лекарственных препаратов, например, аprotинина, эстрогенов или, возможно, нитроглицерина).

2. Пациенты с нормальным или повышенным уровнем антитромбина III (антитромбин III-независимая гепаринорезистентность):

– тромбоэмболические осложнения;

– повышенный клиренс гепарина.

3. Повышенные уровни гепарин-связывающих белков, фактора VIII, фактора фон Виллебранда, фибриногена, фактора 4 тромбоцитов или гликопротеина, богатого гистидином:

– активное течение инфекционного заболевания (сепсис или эндокардит);

– предоперационная внутриаортальная баллонная контрпульсация;

– тромбоцитопения;

– тромбоцитоз;

– пожилой возраст;

– концентрация альбумина в сыворотке крови < 35 г/л;

– относительная гиповолемия.

Гепаринорезистентность также часто встречается у пациентов с острыми заболеваниями, у пациентов со злокачественными новообразованиями и во время беременности или в послеродовом периоде. Кроме того, гепаринорезистентность часто может наблюдаться при лихорадке, тромбозах, тромбофлебитах, инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, а также после хирургических вмешательств и при дефиците антитромбина III.

В таких ситуациях требуется более тщательный лабораторный мониторинг (контроль АЧТВ), включая определение антитромбина III.

Другие меры предосторожности

Для разведения препарата используют только 0,9 % раствор натрия хлорида.

Препарат нельзя вводить внутримышечно, так как возможно образование гематом в месте введения.

Раствор гепарина натрия может приобрести желтый оттенок, что не меняет его активности или переносимости.

При назначении гепарина натрия в лечебных целях его доза подбирается в зависимости от значения АЧТВ.

Во время применения препарата не следует вводить внутримышечно другие лекарственные средства и проводить биопсию органов.

Перед плановыми хирургическими вмешательствами для уменьшения кровопотери во время операции и в послеоперационном периоде обычно рекомендуется отменить пероральные антикоагулянты (варфарин) и антиагрегантные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин) за 7 дней до операции. В качестве антитромботической терапии возможно назначение гепарина натрия в лечебных дозах.

Введение гепарина натрия прекращается за 6 часов до операции и возобновляется через 6 часов после ее окончания.

У лиц старше 60 лет (в особенности у женщин) повышен риск кровотечений, в связи с чем доза гепарина натрия у данной категории пациентов должна быть уменьшена.

Во время терапии гепарином натрия необходимо постоянно следить за клиническими симптомами, указывающими на возможное кровотечение (кровоточивость слизистых оболочек, гематурия и т.п.).

При применении гепарина натрия у пациентов с артериальной гипертензией следует регулярно контролировать артериальное давление и проводить адекватную гипотензивную терапию.

Применение лекарственных препаратов, содержащих бензиловый спирт в качестве консерванта, у новорожденных (особенно у недоношенных и у детей со сниженной массой тела) может приводить к серьезным нежелательным явлениям (угнетение центральной нервной системы, метаболический ацидоз, гаспинг-дыхание) и смерти. Поэтому у новорожденных и детей до 1 года следует применять препараты гепарина натрия, не содержащие консервантов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Гепарин натрия в большинстве случаев не оказывает существенного влияния на концентрацию внимания и скорость психомоторных реакций. В случае возникновения побочных эффектов со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль) пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, а также соблюдать осторожность при выполнении деятельности, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и подкожного введения, 5000 МЕ/мл.

По 5 мл в ампулы из стекла. По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или без фольги. 1 контурную ячейковую упаковку (с фольгой или без фольги) вместе с инструкцией по применению препарата, ножом или скарификатором ампульным помещают в пачку из картона. По 30 или 50 контурных ячейковых упаковок с фольгой вместе с 30 или 50 инструкциями по применению препарата, соответственно, ножами или скарификаторами ампульными помещают в коробки из картона или в ящики из гофрированного картона (для стационара).

При упаковке ампул с насечками, кольцами или точками надлома ножи или скарификаторы ампульные не вкладывают.

По 5 мл во флаконы из стекла, закупоренные пробками резиновыми, обкатанные колпачками алюминиевыми. По 5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или без фольги. Одну контурную ячейковую упаковку (с фольгой или без фольги) вместе с инструкцией по применению препарата помещают в пачку из картона. По 30 или 50 контурных ячейковых упаковок с фольгой с 30 или 50 инструкциями по применению препарата, соответственно, помещают в коробки из картона или в ящики из гофрированного картона (для стационара).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Производство готовой лекарственной формы:

г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 2

Выпускающий контроль качества:

г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

Владелец регистрационного удостоверения/наименование, адрес организации, принимающей претензии потребителя:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Россия, 109052, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25

Тел./факс: (495) 678-00-50/911-42-10

<http://www.endopharm.ru>

Первый заместитель Генерального директора
ФГУП «Московский эндокринный завод»

Е.А. Ежова