

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ГЕПАРИН

Регистрационный номер: P 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: антикоагулянт прямого действия.

Код АТХ: B01AB01

Фармакологические свойства:

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 основан прежде всего на связывании его с антитромбином III - ингибитором активированных факторов свертывания крови: тромбина, IXa, Xa, XIa, XIIa (особенно важной является способность ингибировать тромбин и активированный фактор X).

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 может увеличивать активность тирозингидроксилазы мозга, пепсиногена, ДНК-полимеразы и снижать активность миозиновой АТФазы, пируваткиназы, РНК-полимеразы, пепсина.

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

перенесших инфаркт миокарда.

В высоких дозах эффективен при тромбоэмболиях легочной артерии и венозном тромбозе, в малых - для профилактики венозных тромбоэмболии, в т.ч. после хирургических операций.

При внутривенном введении свертывание крови замедляется почти сразу, при внутримышечном — через 15-30 мин, при подкожном — через 20-60 мин, после ингаляции максимум эффекта - через сутки; продолжительность антикоагулянтного эффекта соответственно - 4-5, 6, 8 ч и 1-2 нед, терапевтический эффект - предотвращение тромбообразования - сохраняется значительно дольше.

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

Фармакокинетика

После подкожного введения T_{Cmax} - 4-5 ч. 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). Не проникает в плаценту и в грудное молоко. Интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы (клетками РЭС (ретикуло-эндотелиальной системы), концентрируется в печени и селезенке. Метаболизируется в печени с участием N-десульфамидазы и гепариназы тромбоцитов, включающейся в метаболизм гепарина на более поздних этапах. Участие в метаболизме тромбоцитарного фактора IV (антигепаринового фактора), а также связывание гепарина с системой макрофагов объясняют быструю биологическую инактивацию и кратковременность действия. Десульфатированные молекулы под воздействием эндогликозидазы почек превращаются в низкомолекулярные фрагменты. $T_{1/2}$ - 1-6 ч (в среднем 1,5 ч); увеличивается при ожирении, печеночной и/или почечной недостаточности; уменьшается при тромбоэмболии легочной артерии, инфекциях, злокачественных опухолях.

Выделяется почками, преимущественно в виде неактивных метаболитов, и только при введении высоких доз возможно выведение (до 50 %) в неизменном виде. Не выводится посредством гемодиализа.

Показания к применению

Тромбозы, тромбоэмболии (профилактика и лечение), предупреждение свертывания крови (в сердечно-сосудистой хирургии), тромбозы коронарных сосудов, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, послеоперационный период у больных с тромбоэмболиями в анамнезе. Профилактика свертывания крови во время операций с использованием экстракорпоральных методов кровообращения.

Противопоказания

Гиперчувствительность к гепарину, заболевания, сопровождающиеся повышенной

кровоточивостью (гемофилия, тромбоцитопения, васкулит и др.), кровотечение, аневризма сосудов головного мозга, расслаивающаяся аневризма аорты, геморрагический инсульт, антифосфолипидный синдром, травма (особенно черепно-мозговая), эрозивно-язвенные поражения, опухоли и полипы ЖКТ (желудочно-кишечного тракта); подострый бактериальный эндокардит; выраженные нарушения функции печени и почек; цирроз печени, сопровождающийся варикозным расширением вен пищевода, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; геморрагический инсульт; недавно проведенные операции на головном мозге и позвоночнике, глазах, предстательной железе, печени или желче выводящих путях; состояния после пункции спинного мозга, пролиферативная диабетическая ретинопатия; заболевания, сопровождающиеся снижением времени свертывания крови; менструальный период, угрожающий выкидыш, роды (в т.ч. недавние), беременность, период лактации; тромбоцитопения; повышенная проницаемость сосудов; легочное кровотечение.

С осторожностью

Лицам, страдающим поливалентной аллергией (в т.ч. бронхиальная астма), артериальная гипертензия, стоматологические манипуляции, сахарный диабет, эндокардит, перикардит, ВМК (внутриаточная контрацепция), активный туберкулез, лучевая терапия, печеночная недостаточность, ХПН {хроническая почечная недостаточность}, пожилой возраст (старше 60 лет, особенно женщины).

Способ применения и дозы

Гепарин назначают в виде непрерывной внутривенной инфузии или в виде подкожных или внутривенных инъекций.

Начальная доза гепарина, вводимого в лечебных целях, составляет 5000 МЕ и вводится внутривенно, после чего лечение продолжается, используя подкожные инъекции или внутривенные инфузии. Поддерживающие дозы определяются в зависимости от способа применения:

- при непрерывной внутривенной инфузии вводить в дозе 15 МЕ/кг массы тела в час, разводя гепарин в 0,9 % растворе NaCl;
- при регулярных внутривенных инъекциях назначают по 5000-10000 МЕ гепарина каждые 4-6 ч;
- при подкожном введении вводят каждые 12 ч по 15000-20000 МЕ или каждые 8 ч по 8000-10000 МЕ.

Перед введением каждой дозы необходимо проводить исследование времени свертывания крови и/или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с целью коррекции последующей дозы. Подкожные инъекции предпочтительно выполнять в области передней брюшной стенки, в виде исключения можно использовать и другие места введения

(плечо, бедро).

Антикоагулянтный эффект гепарина считается оптимальным, если время свертывания крови удлиняется в 2-3 раза по сравнению с нормальным показателем, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время увеличиваются в 2 раза (при возможности непрерывного контроля АЧТВ).

Пациентам, находящимся на экстракорпоральном кровообращении, гепарин назначается в дозе 150-400 МЕ/кг массы тела или 1500-2000 МЕ/500 мл консервированной крови (цельная кровь, эритроцитарная масса).

Пациентам, находящимся на диализе, коррекция дозы проводится по результатам коагулограммы.

Детям препарат вводят внутривенно капельно: в возрасте 1-3 мес - 800 МЕ/кг/сут, 4-12 мес - 700 МЕ/кг/сут, старше 6 лет - 500 МЕ/кг/сут под контролем АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени).

Побочное действие

Аллергические реакции: гиперемия кожи, лекарственная лихорадка, крапивница, ринит, кожный зуд и ощущение жара в подошвах, бронхоспазм, коллапс, анафилактический шок.

Другие потенциальные побочные эффекты включают головокружение, головную боль, тошноту, снижение аппетита, рвоту, диарею, боли в суставах, повышение артериального давления и эозинофилию.

В начале лечения гепарином иногда может отмечаться преходящая тромбоцитопения (6 % больных) с количеством тромбоцитов в диапазоне от $80 \times 10^9 / л$ до $150 \times 10^9 / л$. 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 $80 \times 10^9 / л$ 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 длительном применении: остеопороз, спонтанные переломы костей, кальцификация мягких тканей, гипоальдостеронизм, преходящая аллопеция.

На фоне терапии гепарином могут наблюдаться изменения биохимических параметров крови (увеличение активности «печеночных» трансаминаз, свободных жирных кислот и тироксина в плазме крови; обратимая задержка калия в организме; ложное снижение уровня холестерина;

ложное повышение уровня глюкозы крови и ошибка в результатах бромсульфалеинового теста).

Местные реакции: раздражение, боль, гиперемия, гематома и изъязвления в месте введения, кровотечение.

Кровотечения: типичные - из ЖКТ (желудочно-кишечного тракта) и мочевых путей, в месте введения препарата, в областях, подвергающихся давлению, из операционных ран; кровоизлияния в различных органах (в т.ч. надпочечники, желтое тело, ретроперитоне-альное пространство).

Передозировка

Симптомы: признаки кровотечения.

Лечение: при малых кровотечениях, вызванных передозировкой гепарина, достаточно прекратить его применение. При обширных кровотечениях избыток гепарина нейтрализуют протамина сульфатом (1 мг протамина сульфата на 100 МЕ гепарина). Надо иметь ввиду, что гепарин быстро выводится, и если протамина сульфат назначен через 30 мин после предыдущей дозы гепарина, нужно ввести только половину необходимой дозы; максимальная доза протамина сульфата составляет 50 мг. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Перед любыми хирургическими вмешательствами, с применением гепарина, не менее чем за 5 дней должны быть отменены пероральные антикоагулянты (например, дикумарины) и антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота, дипиридамол), так как они могут усилить кровоточивость во время операций или в послеоперационном периоде.

Одновременное применение аскорбиновой кислоты, антигистаминных препаратов, дигиталиса или тетрациклинов, алкалоидов спорыньи, никотина, нитроглицерина (внутривенное введение), тироксина, АКТГ (аденокортикотропного гормона), щелочных аминокислот и полипептидов, протамина может снижать действие гепарина. Декстран, фенилбутазон, индометацин, сульфинпиразон, пробенецид, внутривенное введение этакриновой кислоты, пенициллинов и цитостатиков могут потенцировать действие гепарина. Гепарин замещает фенитоин, хинидин, пропранолол, бензодиазепины и билирубин в местах их связывания с белками. Обобщенное снижение эффективности происходит при одновременном применении трициклических антидепрессантов, т.к. они могут связываться с гепарином. Из-за потенциально возможной преципитации активных ингредиентов гепарин не должен смешиваться с другими лекарственными средствами.

Особые указания

Лечение большими дозами рекомендуется проводить в условиях стационара. Контроль за количеством тромбоцитов следует проводить перед началом лечения, в первый день лечения и

через короткие интервалы в течение всего периода назначения гепарина, особенно между 6 и 14 днем после начала лечения. Следует немедленно прекратить лечение при резком снижении числа тромбоцитов (см. «Побочные эффекты»). Резкое снижение числа тромбоцитов требует дальнейшего исследования на предмет выявления гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопении. Если таковая имеет место, пациенту следует сообщить, что ему нельзя назначать гепарин в будущем (даже низкомолекулярный гепарин). Если имеется высокая вероятность гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопении, гепарин следует немедленно отменить.

При развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении у пациентов, получающих гепарин по поводу тромбоземболической болезни или в случае развития тромбоземболических осложнений, следует использовать другие антитромботические средства.

Пациенты с гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопенией (синдром образования белого тромба) не должны подвергаться гемодиализу с гепаринизацией. При необходимости, у них должны использоваться альтернативные методы лечения почечной недостаточности.

Во избежание передозировки необходимо постоянно следить за клиническими симптомами, указывающими на возможную кровоточивость (кровоточивость слизистых оболочек, гематурия и т.п.). У лиц с отсутствием реакции на гепарин или требующих назначения высоких доз гепарина необходимо контролировать уровень антитромбина III. Хотя гепарин не проникает через плацентарный барьер и не определяется в грудном молоке, при назначении в терапевтических дозах следует тщательно наблюдать за беременными женщинами и кормящими грудью матерями.

Особую осторожность следует соблюдать в течение 36 часов после родов. Необходимо проведение соответствующих контрольных лабораторных исследований (время свертывания крови, активированное частичное тромбопластиновое время и тромби-новое время).

У женщин старше 60 лет гепарин может увеличить кровоточивость. При использовании гепарина у больных с артериальной гипертензией следует постоянно контролировать артериальное давление.

Перед началом терапии гепарином всегда должно проводиться исследование коагуло-граммы, за исключением использования низких доз.

Пациентам, которых переводят на пероральную антикоагулянтную терапию, назначение гепарина следует продолжать до тех пор, пока результаты время свертывания крови и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не будут находиться в терапевтическом диапазоне.

Внутримышечные инъекции должны быть исключены при назначении гепарина в лечебных целях. Следует также по возможности избегать пункционных биопсий, инфильтрационной и

эпидуральной анестезии и диагностических люмбальных пункций. Если возникает массивное кровотечение, следует отменить гепарин и исследовать показатели коагулограммы. Если результаты анализа в пределах нормы, то вероятность развития данного кровотечения вследствие использования гепарина минимальна. Изменения в коагулограмме имеют тенденцию к нормализации после отмены гепарина. Протамина сульфат является специфическим антидотом гепарина. Один мл протамина сульфата нейтрализует 1000 МЕ гепарина. Дозы протамина должны корректироваться в зависимости от результатов коагулограммы, так как избыточное количество этого препарата само по себе может спровоцировать кровотечение.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и подкожного введения 5000 МЕ/мл в ампулах по 5 мл или во флаконах по 5 мл.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку.

1 контурную ячейковую упаковку с инструкцией по применению препарата, ножом или скарификатором ампульным в пачку из картона.

По 30 или 50 контурных ячейковых упаковок с фольгой с 30 или 50 инструкциями по применению препарата соответственно, ножами или скарификаторами ампульными 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 флаконов в контурную ячейковую упаковку.

1 контурную ячейковую упаковку с инструкцией по применению препарата в пачку из картона.

По 30 или 50 контурных ячейковых упаковок с фольгой с 30 или 50 инструкциями по применению препарата соответственно 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 местах, недоступных для детей.

Срок годности

4 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии:
Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»,
109052, Россия, г. Москва, ул. Новохохловская, 25. Тел./факс (495) 678-00-50/911-42-10.
<http://www.endopharm.ru>.

Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»,
109052, Россия, г. Москва, ул. Новохохловская, 25, стр. 1, стр. 2.