

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 антитромботический 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 алопеция.

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, ретроперитонеальное 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 в виду, 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.