

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата

ГЕПАРИН

Регистрационный номер: ЛП 002030-210313

Торговое название препарата: Гепарин

Международное непатентованное название: гепарин натрия

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и подкожного введения

Состав

В 1 мл препарата содержится:

Активное вещество:

Гепарин натрия 5000 МЕ

Вспомогательные компоненты:

бензиловый спирт – 9.0 мг, натрия хлорид – 3.4 мг, хлористоводородная кислота - q.s.,
натрия хлорид - q.s., вода для инъекций - до 1.0 мл

Описание

Прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор, свободный от механических включений.

Фармакотерапевтическая группа

Антикоагулянтное средство прямого действия

Код АТХ: B01AB01

Фармакология

Антикоагулянт прямого действия. Относится к группе среднемолекулярных гепаринов, замедляет образование фибрина. Антикоагулянтный эффект обнаруживается *in vitro* и *in vivo*, наступает непосредственно после в/в применения.

Механизм действия гепарина основан, прежде всего, на связывании с антитромбином III, служащим физиологическим ингибитором активированных факторов свертывания крови IXa, Xa, XIa, XIIa и тромбина. Особенно важной является способность ингибировать активированный фактор X, участвующий во внутренней и во внешней системе коагуляции (это действие проявляется на фоне гораздо меньших доз гепарина, чем требуется для подавления активности тромбина, способствующего образованию фибрина из фибриногена, что служит обоснованием возможности подкожного назначения малых доз гепарина для профилактики тромбоза вен и больших доз - для лечения).

Гепарин также обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов (удлиняет время кровотечения). Гепарин не способен растворять тромб (не является фибринолитиком), но может уменьшить размеры тромба, приостанавливая его увеличение, и в этом случае часть тромба растворяется под действием природных фибринолитических ферментов. Угнетает активность гиалуронидазы, обладает гиполипидемическим действием. Антикоагулянтное действие при однократном в/в введении развивается через несколько минут и продолжается до 4-5 ч. При п/к введении действие начинается через 20-30 мин и продолжается 12 ч и больше (в зависимости от дозы). Для нефракционированного стандартного гепарина соотношение антиагрегантной активности (антифактора Xa) и антикоагулянтной активности (активированное частичное тромбопластиновое время - АЧТВ) составляет 1:1.

После внутривенного введения действие препарата наступает практически сразу, не позднее 10-15 минут и длится недолго - 4-5 ч. После подкожного введения действие препарата начинается медленно - через 20-60 мин, но длится 8-12 ч и более. Терапевтический эффект - предотвращение тромбообразования - сохраняется значительно дольше.

Фармакокинетика

Гепарин не всасывается из желудочно-кишечного тракта, поэтому применяется только парентерально. Максимальная концентрация (C_{max}) после внутривенного введения достигается практически сразу, после подкожного введения - через 4-5 ч.

Связь с белками плазмы - до 95%, объем распределения – 0.06 л/кг (не покидает сосудистое русло из-за прочного связывания с белками плазмы).

Не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы (клетками ретикулоэндотелиальной 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 так же связывание гепарина с системой макрофагов объясняют быструю биологическую инактивацию и кратковременность действия. Десульфатированные молекулы под воздействием эндогликозидазы почек превращаются в низкомолекулярные фрагменты. Период полувыведения гепарина натрия ($T_{1/2}$) составляет 1-6 ч (в среднем – 1.5 ч); увеличивается при ожирении, печеночной и/или почечной недостаточности; уменьшается при тромбоэмболии легочной артерии, инфекциях, злокачественных опухолях.

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

Показания

Лечение и профилактика: тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии (в том числе, при заболеваниях периферических вен), тромбоз коронарных артерий, тромбоз флебиты, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия (в том числе сопровождающаяся эмболизацией), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) - I фаза, микротромбообразование и нарушение микроциркуляции, тромбоз почечных вен, гемолитикоуремический синдром, митральный порок сердца (профилактика тромбообразования); гломерулонефрит; волчаночный нефрит.

Профилактика свертывания крови во время операций с применением экстракорпоральных методов кровообращения, при проведении гемодиализа, гемосорбции, перитонеального диализа, цитафереза, форсированного диуреза, при промывании венозных катетеров.

Послеоперационный период у больных с тромбоэмболиями в анамнезе.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к гепарину и другим компонентам препарата, заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью (гемофилия, тромбоцитопения, васкулит и другие), кровотечение, аневризма сосудов головного мозга, расслаивающая аневризма аорты, геморрагический инсульт, антифосфолипидный синдром, травма (особенно черепно-мозговая), неконтролируемая артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта; цирроз печени, сопровождающийся варикозным расширением вен пищевода; менструальный период, угрожающий выкидыш, роды (в том числе недавние), недавно проведенные хирургические вмешательства на головном мозге и позвоночнике, глазах, предстательной железе, печени и

желчных путях, состояние после пункции спинного мозга; детский возраст до 1 месяца (в связи с наличием в составе бензилового спирта).

С осторожностью

Пациентам с поливалентной аллергией (в том числе, бронхиальная астма), артериальная гипертензия, стоматологические манипуляции, сахарный диабет, эндокардит, перикардит, внутриматочная контрацепция (ВМК), туберкулез в активной фазе, лучевая терапия, печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (ХПН), пожилой возраст (старше 60 лет, особенно женщины).

Учитывая содержание в препарате бензилового спирта, следует соблюдать осторожность при назначении детям до 3 лет в связи с риском развития у них анафилактикоидных реакций.

Применение при беременности и в период лактации

Гепарин не проникает через плацентарный барьер. До настоящего времени отсутствуют данные, указывающие на возможность пороков развития плода вследствие применения гепарина во время беременности; отсутствуют также результаты экспериментов на животных, которые указывали бы на эмбрио- или фетотоксическое действие гепарина. Однако имеются данные о повышении риска преждевременных родов и самопроизвольных абортов, связанных с кровотечением. Необходимо учесть вероятность возникновения осложнений при применении гепарина у беременных женщин с сопутствующими заболеваниями, а также у беременных, получающих дополнительное лечение.

Ежедневное применение высоких доз гепарина в течение более 3 месяцев может повысить риск развития остеопороза у беременных женщин. Поэтому непрерывное применение высоких доз гепарина 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.

Гепарин не выделяется с грудным молоком. Ежедневное применение высоких доз гепарина в течение более 3 месяцев может повысить риск развития остеопороза у кормящих женщин.

Способ применения и дозы

Гепарин вводят подкожно, внутривенно, болюсно или капельно.

Гепарин назначают в виде непрерывной внутривенной инфузии или в виде регулярных внутривенных инъекций, а так же подкожно (в область живота).

Гепарин нельзя вводить внутримышечно.

Обычным местом для подкожных инъекций является передне-латеральная стенка живота (в исключительных случаях вводят в верхнюю область плеча или 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 ч до начала операции; в послеоперационном периоде вводить в течение 7-10 дней, а в случае необходимости – более длительное время.

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

Поддерживающие дозы определяют в зависимости от способа применения:

- при непрерывной внутривенной инфузии назначают по 1000-2000 МЕ/ч (24000-48000 МЕ/сут.), разводя гепарин натрия в 0.9 % растворе натрия хлорида;
- при регулярных внутривенных инъекциях назначают по 5000-10000 МЕ гепарина натрия 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 АЧТВ с целью коррекции последующей дозы.

Дозы гепарина натрия при внутривенном введении подбирают так, чтобы АЧТВ было в 1.5-2.5 раза больше контрольного. Антикоагулянтный эффект гепарина считается оптимальным, если время свертывания крови удлинится в 2-3 раза по сравнению с нормальным показателем, АЧТВ и тромбиновое время увеличиваются в 2 раза (при возможности непрерывного контроля АЧТВ).

При подкожном введении малых доз (5000 МЕ 2-3 раза в день) для профилактики тромбообразования регулярного контроля АЧТВ не требуется, так как оно увеличивается незначительно.

Непрерывная внутривенная инфузия является наиболее эффективным способом применения гепарина натрия, лучшим, чем регулярные (периодические) инъекции, так как обеспечивает более стабильную гипокоагуляцию и реже вызывает кровотечения.

Взрослым при тромбозах легкой и умеренной степени тяжести вводят внутривенно по 40000-50000 МЕ/сут за 3-4 введения; при тяжелом тромбозе или эмболии – внутривенно 20000 МЕ 4 раза в сутки с интервалом 6 ч.

По жизненным показаниям вводят внутривенно однократно 25000 МЕ, затем по 20000 МЕ каждые 4 ч до достижения суточной дозы 80000-120000 МЕ. При внутривенном капельном введении к суточному объему инфузионного раствора добавляют не менее 40000 МЕ.

При проведении экстракорпорального кровообращения Гепарин вводят в дозе 140-400 МЕ/кг или по 1500-2000 МЕ на 500 мл консервированной крови (цельная кровь, эритроцитарная масса).

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

При гемодиализе вначале вводят внутривенно 10000 МЕ на 500 мл крови, затем в середине процедуры - еще 30000-50000 МЕ. Для пациентов пожилого возраста, особенно женщин, дозы должны быть снижены.

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.

Продолжительность терапии Гепарином зависит от показаний и способа применения. При внутривенном применении оптимальная длительность лечения составляет 7-10 дней, после чего терапию продолжают пероральными антикоагулянтами (рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты, начиная уже с 1 дня лечения Гепарином или с 5 по 7 день, а применение Гепарина прекратить на 4-5 день комбинированной терапии). При обширных тромбозах подвздошно-бедренных вен целесообразно проведение более длительных курсов лечения Гепарином.

Побочное действие

Аллергические реакции: гиперемия кожи, лекарственная лихорадка, крапивница, ринит, кожный зуд и ощущение жара в подошвах, бронхоспазм, коллапс, анафилактический шок. Учитывая содержание в препарате бензилового спирта, следует соблюдать осторожность при назначении детям до 3 лет в связи с риском развития у них анафилактикоидных реакций. Другие потенциальные побочные эффекты включают

головокружение, головную боль, тошноту, рвоту, снижение аппетита, диарею, боли в суставах, повышение артериального давления и эозинофилию.

В начале лечения гепарином иногда может отмечаться проходящая тромбоцитопения (6% пациентов) 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 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 длительном применении: остеопороз, спонтанные переломы костей, кальцификация мягких тканей, гипоальдостеронизм, проходящая 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 концентрации холестерина; ложное повышение концентрации глюкозы крови и ложноположительный результат бромсульфалеинового теста).

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

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

Передозировка

Симптомы: признаки кровотечения.

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

Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

Одновременное применение аскорбиновой кислоты, антигистаминных препаратов, сердечных гликозидов или тетрациклинов, алкалоидов спорыньи, никотина, нитроглицерина (внутривенное введение), тироксина, адренокортикотропного гормона (АКТГ), щелочных аминокислот и полипептидов, протамина может снижать действие гепарина натрия.

Декстран, фенилбутазон, индометацин, сульфинпиразон, внутривенное введение этакриновой кислоты, пенициллинов и цитостатиков могут потенцировать действие гепарина натрия.

Гепарин натрия замещает фенитоин, хинидин, пропранолол, бензодиазепины и билирубин в местах их связывания с белками. Обоюдное снижение эффективности происходит при одновременном применении трициклических антидепрессантов, так как они могут связываться с гепарином натрия.

Из-за потенциально возможной преципитации активных ингредиентов гепарин натрия не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Лечение большими дозами рекомендуется проводить в условиях стационара.

Контроль числа тромбоцитов следует проводить перед началом лечения, в первый день лечения и через короткие интервалы в течение всего периода применения гепарина натрия, особенно между 6 и 14 днем после начала лечения. Следует немедленно прекратить лечение при резком снижении числа тромбоцитов (см. раздел «Побочное действие»).

Резкое снижение числа тромбоцитов требует дальнейшего исследования на предмет выявления гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопении. Если таковая имеет место, пациенту следует сообщить, что ему нельзя применять препараты гепарина в будущем (даже низкомолекулярный гепарин). Если имеется высокая вероятность гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопении, препарат следует немедленно отменить. При развитии гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопении у

пациентов, получающих гепарин по поводу тромбозомболической болезни или в случае развития тромбозомболических осложнений, следует применять другие антикоагулянтные 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 пациентов с отсутствием реакции на гепарин или требующих назначения высоких доз гепарина необходимо контролировать антитромбин III.

У женщин старше 60 лет гепарин может увеличить кровоточивость.

При применении препарата у пациентов с артериальной гипертензией следует регулярно контролировать артериальное давление.

Перед началом терапии гепарином натрия всегда должно проводиться исследование коагулограммы, за исключением использования низких доз.

Пациентам, которых переводят на пероральную антикоагулянтную терапию, введение гепарина натрия следует продолжать до тех пор, пока результаты время свертывания крови и АЧТВ не будут находиться в терапевтическом диапазоне.

Внутримышечные инъекции противопоказаны. Следует так же по возможности избегать пункционных биопсий, инфильтрационной и эпидуральной анестезии и диагностических люмбальных пункций на фоне применения гепарина.

Если возникает массивное кровотечение, следует отменить препарат и исследовать показатели коагулограммы. Если результаты анализа в пределах нормы, то вероятность развития данного кровотечения вследствие использования гепарина натрия минимальна.

Изменения в коагулограмме имеют тенденцию к нормализации после отмены гепарина.

Протамина сульфат является специфическим антидотом гепарина натрия. Один мл протамина сульфата нейтрализует 1000 МЕ гепарина. Дозы протамина сульфата должны корректироваться в зависимости от результатов коагулограммы, так как избыточное количество этого препарата само по себе может спровоцировать кровотечение.

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

Для разведения гепарина натрия используют только 0.9% раствор натрия хлорида!

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и подкожного введения 5000 ЕД/мл. По 5.0 мл препарата во флакон прозрачного стекла, закупоренный пробкой из хлорбутиловой резины, обкатанной алюминиевым кольцом; по 5 флаконов на пластиковый поддон, по 1 поддону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не использовать препарат после даты окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ЗАО НПЦ «Эльфа»

109316, г. Москва, Волгоградский пр-т, д. 14, комната правления

Производитель

Эльфа Лабораториз, Индия

Юридический адрес

Химленд Хаус, Карампура, Нью-Дели, 110 015, Индия

Адрес производства

92-93, Сектор-3, ХСИДК, Индастриал Эриа,

Карнал - 132 001, Индия.

Elfa Laboratories, India
92-93, Sector-3, HSIDC, Industrial Area,
Karnal- 132 001, India

За дополнительной информацией обращаться к дистрибьютору
ЗАО НПЦ «Эльфа»
109316, г. Москва, Волгоградский пр-т, д. 14, комната правления
Тел./факс: 8 (495)785-51-30