Инструкция
по медицинскому применению препарата
Энзапрост®-Ф / Enzaprost®-F

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Энзапрост®-Ф.

Международное непатентованное название: динопрост.

Лекарственная форма: раствор для интраамниального введения.

Состав
В 1 мл содержится
действующее вещество: динопрост - 5 мг;
вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат, вода для инъекций.

Описание
Прозрачная от бесцветной до слегка зеленовато-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа
Родовой деятельности стимулятор - простагландина F2 аналог синтетический.
Код АТХ: G02A D01.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика
Натуральные простагландины (ПГ) относятся к классу жирных кислот. В основе их строения лежит так называемая простаноевая кислота, состоящая из 20-членной углеродной цепи, часть которой включена в циклопентановое кольцо. В зависимости от состояния циклопентанового кольца ПГ разделяются на подгруппы: простагландины A, B, C, D, E, F и др. Их основным биогенным предшественником в организме является арахидоновая кислота, присутствующая во всех органах и тканях. ПГ не накапливаются, а заново синтезируются под действием микросомальных ферментов, таких как циклооксигеназа, в ответ на механические или бактериальные раздражители.
Простагландины групп E и F (Ф), в частности, участвуют в процессах овуляции и имплантации, способствуют повышению сократительной активности миометрия, оказывают стимулирующее воздействие на родовую деятельность. Во время беременности синтез простагландинов в амнионе, хорионе и плаценте усиливается, тем самым, вызывая повышение уровней простагландинов в околоплодных водах и материнской крови.
В акушерской практике используются 3 простагландина: ПГЕ 1 (алпростадил), ПГЕ 2 (динопростон) и ПГФ 2 альфа (динопрост), вызывающие сокращение миометрия и «созревание» шейки матки. ПГФ 2 альфа представляет собой восстановленную форму ПГЕ 2, вследствие спонтанного преобразования *in vivo*.
Механизм действия. Динопрост вызывает активацию фосфолипазы С, увеличивает проницаемость клеточных мембран для кальция, способствуя, таким образом, повышению внутриклеточного уровня ионов кальция, что приводит к сокращениям миометрия. Он также участвует в процессе «созревания» шейки матки. ПГФ 2 альфа оказывает воздействие через определенные, особо чувствительные к нему рецепторы

на клетках гладкомышечной ткани, и их активность регулируется при помощи специфических рецепторов на мембранах клеток-мишеней.
Более того, простагландины индуцируют образование нексусов, усиливая передачу сигналов в миометрии и способствуя активизации чувствительных к окситоцину рецепторов в матке.
Другие действия. Местное введение простагландина приводит к выраженному размягчению соединительной ткани "активными" фибробластами, что характеризуются мелкозернистым разрыхлением цитоплазмы, увеличением митохондрий вакуолизированного вида, а также увеличением количества везикулярных систем в периферическом отделе клетки. Одновременно с этим, активность коллагеназы удваивается, активность эластазы возрастает приблизительно в 7 раз и наблюдается значительное увеличение уровня гиалуронидазы - все эти факторы играют важную роль в «созревании» (размягчении) шейки матки. Коллагеназы поступают, главным образом, из нейтрофильных гранулоцитов, которые после введения простагландинов также как и при нормальных своевременных родах накапливаются в большом количестве в цервикальной строме. Опосредованное простагландином усиление активности естественных киллерных клеток также вносит свой вклад в процесс изгнания плода из матки.
В результате, простагландины могут, с одной стороны, способствовать созреванию шейки матки, а с другой стороны, стимулировать процесс изгнания плода из матки. Оба эти эффекта используются в терапевтической практике.

Фармакокинетика
Всасывание: Динопрост медленно всасывается из околоплодных вод в системное кровообращение. После интраамниотического введения однократной дозы 40 мг максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляет - 3-7 нг/мл.
Биотранформация: Ферментативное окисление протекает, в основном, в легких и печени материнского организма. Динопрост подвергается воздействию 15-ОН-дегидрогеназы с образованием промежуточного кетона, который окисляется до 2,3-нидор-6-кето-ПГЕ 1 альфа.

Выведение: Преимущественно, почками - в виде метаболитов, и около 5% - через кишечник. Период полувыведения ($T_{1/2}$) динопроста из амниотической жидкости составляет 3-6 часов.

Показания к применению

Прерывание беременности во втором триместре в случаях:

- начавшегося самопроизвольного выкидыша (аборта в ходу); внутриутробной гибели плода; тяжелых пороков развития плода и несовместимых с жизнью наследственных заболеваний у плода, диагностированных при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) или других современных методов пренатальной диагностики;
- невозможности проведения медицинского аборта в первом триместре беременности из-за осложнений и ухудшения состояния здоровья женщины.

ЭНЗАПРОСТ-Ф может применяться только в акушерско-гинекологических стационарах при наличии отделения интенсивной терапии!

Противопоказания

- аллергические реакции на Энзапрост-Ф или другие утеротонические лекарственные препараты, в том числе в анамнезе;
- бронхиальная астма, в том числе в анамнезе; хронические обструктивные заболевания легких; заболевания легких в стадии обострения; туберкулез легких,

- язвенный колит; болезнь Крона;
- тиреотоксикоз;
- глаукома;
- острые инфекции;
- острые воспалительные процессы в органах малого таза (например, клинически выраженный хорионамнионит, клинически выраженный цервицит, которые могут способствовать возникновению спазмов [дистоции] шейки матки); нарушения целостности околоплодной оболочки (повышается риск всасывания динопроста в сосудистое русло);
- артериальная гипертензия;
- серповидно-клеточная анемия;
- кровянистые выделения из влагалища неясной этиологии;
- значительная диспропорция размеров таза и головки плода;
- неправильное предлежание (положение) плода.

С осторожностью

Необходимо проводить оценку соотношения польза/риск от проводимой терапии при следующих медицинских состояниях:

Сердечно-сосудистая система:
- острые состояния при заболеваниях сердца;
- сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время и в анамнезе;
- артериальная гипотензия (в настоящее время или в анамнезе).

Центральная нервная система:
- эпилепсия (в настоящее время или в анамнезе).

Заболевания эндокринной системы и обмена веществ:
- сахарный диабет (в настоящее время или в анамнезе).

Желудочно-кишечные заболевания:
- острые заболевания печени (в настоящее время или анамнезе); желтуха (в настоящее время или в анамнезе).

Мочеполовая система:
- острое заболевание почек – в настоящее время или в анамнезе;
- преэклампсия;
- стеноз шейки матки;
- пороки развития матки;
- фибромиома матки;
- ранее проведенное хирургическое вмешательство на матке (повышается риск разрыва матки);
- более одних родов в анамнезе;
- трудные или травматические роды в анамнезе.

Другие:
- анемия в анамнезе.

Беременность и лактация

Препарат применяется для прерывания беременности во втором триместре - строго по показаниям и в специализированном стационаре!

Воздействие динопроста на плод до конца не выяснено!

Способ применения и дозы

Премедикация:

Для уменьшения числа и выраженности побочных эффектов, в том числе для предотвращения или уменьшения болевого синдрома непосредственно перед введением Энзапроста-Ф целесообразно проведение премедикации путем внутривенного введения одной из следующих комбинаций препаратов:

Комбинация	***а***	***б***	***в***	***г***
петидин	100 мг	100 мг	100 мг	50 мг
прометазин	-	50 мг	50 мг	-
атропин	0,05 мг	-	0,5 мг	0,25 мг
диазепам	10 мг	-	-	-

Применение петидина и атропина в подготовительный период всегда желательно.

Препарат может вводится интраамниально двумя способами:

1) через брюшную стенку (трансабдоминально);
2) через свод влагалища.

1) Трансабдоминальное введение:

- Перед началом процедуры при помощи УЗИ следует определить место прикрепления плаценты
- Перед введением препарата больной необходимо опорожнить мочевой пузырь.
- После обработки антисептиками кожи живота под местной анестезией проводится амниоцентез по белой линии живота на 3-4 пальца выше симфиза при помощи одноразовой иглы для люмбальной пункции (20G или 22G) в стороне от места прикрепления плаценты.
- Полученные путем аспирации при помощи шприца прозрачные светлые околоплодные воды свидетельствуют о том, что игла находится в амниотической полости. В этом случае в амниотическую полость вводится 25 мг Энзапроста-Ф.
- При необходимости повторного введения препарат можно вновь ввести через 8-12 часов через используемую при амниоцентезе пластиковую канюлю.

2) Введение через свод влагалища

- Перед введением препарата больной необходимо опорожнить мочевой пузырь.
- После обследования влагалища и его сводов, проводится обработка антисептиками.
- Шейка матки обнажается в зеркалах и фиксируется с помощью пулевых щипцов.
- Вход в амниоическую полость проводится через задний или, что более предпочтительно, через передний свод.
- Путем аспирации нескольких миллилитров околоплодной жидкости убеждаются, что игла находится в правильном положении.
- При получении прозрачной околоплодной жидкости в амниоическую полость вводится 25 мг Энзапроста-Ф. Эта процедура может быть повторена (так, как это описано выше). Активность матки должна постоянно контролироваться при помощи пальпации или токографа, или путем проведения периодического влагалищного исследования.
- При неэффективности индуцирования аборта, введение Энзапроста-Ф может быть повторено через 8-12 часов и, при необходимости, дополнено инфузией окситоцина. Если выкидыш не происходит в течение 12 часов, состояние пациентки должно контролироваться еще тщательнее (определение пульса, измерение температуры тела, числа лейкоцитов).

ПРИ ПОЛУЧЕНИИ В АСПИРАТЕ КРОВИ ИЛИ ОКОЛОПОДНЫХ ВОД С ПРИМЕСЬЮ КРОВИ ВВОДИТЬ ЭНЗАПРОСТ-Ф НЕЛЬЗЯ!

ИНДУЦИРОВАННЫЕ АБОРТЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА ЭНЗАПРОСТ-Ф МОЖНО ПРОВОДИТЬ ТОЛЬКО В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРАХ ПРИ НАЛИЧИИ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ!

Побочное действие

Часто наблюдаются: диарея (около 16%); тошнота (около 25%); боли (в том числе спастического характера) в животе (около 25%); рвота (около 57%).

Реже наблюдаются следующие побочные явления:

Со стороны сердечно-сосудистой системы: спазмы периферических сосудов; брадикардия; временное повышение или понижение артериального давления; тахикардия; предсердно-желудочковая блокада второй степени; желудочковая аритмия; чувство сдавления или боли в области грудины; развитие и усугубление сердечной недостаточности.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм; гипервентиляция легких.

Со стороны центральной нервной системы: диплопия; миоз; парестезии; головокружение; общая слабость; эйфория.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: икота, паралич кишечника.

Со стороны мочеполовой системы: нарушения мочеиспускания (недержание мочи, дизурия, задержка мочи, атония или гипертонус мочевого пузыря); гематурия; болезненные схватки, связанные с повышенной сократимостью матки.

Прочие побочные явления: жжение в глазах; боли в ногах, спине и плечах; увеличение количества лейкоцитов.

Очень редко наблюдаются (< 1%):

Со стороны дыхательной системы: продолжительный кашель.

Со стороны центральной нервной системы: головные боли; сонливость; чувство тревоги.

Прочие побочные явления: аллергические реакции; озноб или усиленное потоотделение; дрожь тела, преходящая лихорадка; гиперемия лица; петехии, носовые кровотечения; чувство жажды; полидипсия; мышечные спазмы.

Возможны: гиповолемический шок; остановка сердца; диспноэ; потеря сознания; ДВС-синдром; тромбоэмболия легочной артерии; тромбофлебит тазовых вен; разрыв матки; послеродовые инфекции.

Передозировка

Клинические признаки передозировки:

Явления, наблюдаемые и при введении препарата в рекомендуемой дозе, но в существенно более выраженной степени: тошнота, рвота и диарея.

Лечение передозировки:

Специальная терапия: в случае необходимости, хирургическое вскрытие амниотического пузыря (резервуара, содержащего лекарственный препарат).

Поддерживающая терапия: Особое значение уделяется проведению внутривенной инфузионной терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместное применение Энзапроста-Ф с окситоцином и эргометрином усиливает их действие, в связи с чем возможно увеличение числа побочных эффектов.

Фуросемид тормозит метаболизм и выведение почками метаболитов динопроста.

Прогестерон уменьшает острую токсичность препарата.

Особые указания

Случайное попадание препарата в кровь может вызвать тошноту, рвоту, бронхоспазм, спазм периферических сосудов, обморок, общую слабость, повышение артериального давления, чувство паники. Однако, из-за того, что динопрост быстро метаболизируется, эти явления являются преходящими (продолжаются от 15 до 30 мин) и в большинстве случаев не требуют дополнительной терапии.

После прерывания беременности необходимо соответствующее обследование для подтверждения полноты аборта, т.к. остатки плодного яйца могут потребовать хирургического вмешательства!

Форма выпуска

Раствор для интраамниального введения 5 мг/мл.

По 1 мл в ампулы бесцветного стекла (гидролитический класс I) с точкой разлома. По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку (поддон) из ПВХ. По 1 поддону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре от 5 °С до 15 °С.

Хранить в недоступном для детей в месте.

Список Б.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Только для применения в стационаре.

Производитель

ХИНОИН Завод Фармацевтических и Химических Продуктов ЗАО
1045 Будапешт, То у. 1-5, Венгрия

Претензии потребителей направлять по адресу в России:
115035, г. Москва, ул. Садовническая, дом 82, стр.2.
Тел.: (495) 721-14- 00
Факс: (495) 721-14-11

И.о. директора ИДКЭЛС А. Н. Васильев

Представитель фирмы А.Б. Раскуражев