

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Гепарин, 5000 МЕ/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гепарин натрия.

Каждый мл раствора содержит 5000 МЕ гепарина натрия.

Каждая ампула объемом 5 мл содержит 25000 МЕ гепарина натрия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, бензиловый спирт (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

Бесцветный или светло-желтого цвета прозрачный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Гепарин применяется у взрослых и детей (за исключением новорожденных и недоношенных детей, см. раздел 4.3) по показаниям:

- Профилактика и лечение венозных тромбозов (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей; тромбоз почечных вен) и тромбоэмболии легочной артерии;
- Профилактика и лечение тромбоэмболических 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 электрокардиограмме (ЭКГ) (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ);
- Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ при тромболитической терапии, при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации (баллонная ангиопластика со стентированием или без него) и при высоком риске артериальных или венозных тромбозов и тромбоэмболий;

- Профилактика и лечение 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 периферических венозных катетеров.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная доза гепарина, вводимого в лечебных целях, обычно 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 применяют по 1000–2000 МЕ/ч (24000–48000 МЕ/сут), разводя гепарин в 0,9 % растворе натрия хлорида;
- при регулярных внутривенных инъекциях применяют 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.

Лабораторный мониторинг эффективности и безопасности терапии гепарином натрия

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

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

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

При подкожном введении гепарина натрия рекомендован контроль АЧТВ через 4–6 часов после инъекции с последующим увеличением или уменьшением вводимой дозы гепарина

натрия.

При подкожном введении малых доз гепарина натрия (5000 МЕ 2–3 раза в день) для профилактики тромбообразования регулярно контролировать АЧТВ не обязательно, т.к. оно увеличивается незначительно.

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

Применение гепарина 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 на ЭКГ: гепарин натрия вводится внутривенно болюсно в дозе 70–100 МЕ/кг (если не планируется применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов) или в дозе 50–60 МЕ/кг (при совместном применении с ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов).

Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ: 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 сек 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 гепарина 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 гепарина натрия в низких дозах для профилактики тромбоэмболических осложнений контролировать АЧТВ не обязательно.

Применение в сердечно-сосудистой хирургии при операциях с использованием системы экстракорпорального кровообращения: начальная доза гепарина натрия – не менее 150 МЕ/кг массы тела. Далее гепарин натрия вводится путем непрерывной внутривенной инфузии со скоростью 15–25 капель/мин по 30000 МЕ на 1 л инфузионного раствора. Общая доза гепарина натрия обычно составляет 300 МЕ/кг (если предполагаемая продолжительность операции менее 60 минут) или 400 МЕ/кг (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 20000 МЕ/100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида со скоростью 1500–2000 МЕ/час (если

иное не указано в руководстве по применению систем для гемодиализа).

Дозу гепарина натрия следует подбирать с учетом показателей свертывания крови (целевой уровень АЧТВ 60–85 сек).

Переход на терапию варфарином: для обеспечения стойкого антикоагулянтного действия следует продолжить терапию гепарином натрия в полной дозе до тех пор, пока не будет достигнут стабильный целевой уровень МНО (международное нормализованное отношение). После этого введение гепарина натрия необходимо прекратить.

Переход на терапию дабигатраном: непрерывное внутривенное введение гепарина 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 гепарина натрия.

Дети

Адекватные контролируемые исследования применения гепарина 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 (800 МЕ/кг/сутки), дети в возрасте 4–12 месяцев: 25–30 МЕ/кг/час (700 МЕ/кг/сутки), дети старше 1 года: 18–20 МЕ/кг/час (500 МЕ/кг/сутки) внутривенно капельно.

Дозу гепарина натрия следует подбирать с учетом показателей свертывания крови (целевой уровень АЧТВ 60–85 секунд).

Способ применения

Гепарин вводят внутривенно (болюсно или капельно), подкожно.

Гепарин применяют в виде непрерывной внутривенной инфузии или в виде регулярных внутривенных инъекций, а также подкожно (в область живота).

Гепарин нельзя вводить внутримышечно из-за риска развития интрамышечных гематом.

Подкожные инъекции

Подкожные инъекции предпочтительно выполнять в области переднелатеральной стенки 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.

Внутривенная инфузия

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гепарину натрия или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (с тромбозом или без него) в анамнезе или в настоящее время.
- Кровотечение (за исключением тех случаев, когда польза применения гепарина натрия превышает потенциальный риск).
- Гепарин натрия в терапевтической дозе не должен назначаться, если нет возможности обеспечить регулярный лабораторный мониторинг свертываемости крови.
- Новорожденные, в особенности недоношенные или имеющие низкую массу тела (в связи с наличием в составе препарата бензилового спирта) (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Беременность и период грудного вскармливания (в связи с наличием в составе препарата бензилового спирта) (см. разделы 4.4 и 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Пациентам с поливалентной аллергией (в том числе бронхиальная астма).

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

При патологических состояниях, ассоциирующихся с повышенным риском кровотечений, таких 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 (ЖКТ), 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: лейкоз, гемофилия, 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 гепарина).

Прочие физиологические и патологические состояния: период менструации, угроза выкидыша, ранний послеродовой период, тяжелые заболевания печени с нарушением белково-синтетической функции, хроническая почечная недостаточность, недавно перенесенное хирургическое вмешательство на глазах, головном или спинном мозге, недавно проведенная спинальная (люмбальная) пункция или эпидуральная анестезия, пролиферативная диабетическая ретинопатия, васкулиты, пожилой возраст (старше 60 лет, особенно женщины).

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 назначения гепарина натрия, особенно между 6 и 14 днем после начала лечения. Следует немедленно прекратить лечение при резком снижении числа тромбоцитов (см. раздел 4.8).

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 тромбоэмболической болезни или в случае развития тромбоэмболических осложнений, следует применять другие антитромботические средства.

Пациенты с гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопенией (синдром образования белого тромба) не должны подвергаться гемодиализу с гепаринизацией. При необходимости у них должны применяться 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.

Резистентность к гепарину натрия часто наблюдается при лихорадке, тромбозах, тромбофлебитах, инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, злокачественных новообразованиях, а также после хирургических вмешательств и при дефиците

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

Хотя гепарин натрия не проникает через плацентарный барьер и не определяется в грудном молоке, при применении лекарственных препаратов гепарина натрия, не содержащих бензиловый спирт, в терапевтических дозах следует тщательно наблюдать за беременными женщинами и кормящими грудью матерями.

Особую осторожность следует соблюдать в течение 36 ч после родов.

Необходимо проведение соответствующих контрольных лабораторных исследований (время свертывания крови, активированное частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время).

У женщин старше 60 лет гепарин натрия может увеличить кровоточивость, в связи с чем доза гепарина натрия у данной категории пациентов должна быть снижена.

При применении гепарина натрия у пациентов с артериальной гипертензией следует постоянно контролировать артериальное давление.

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

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 и назначить гепарин натрия в лечебных дозах. Введение гепарина натрия в этом случае прекращается за 6 ч до операции и возобновляется через 6 ч после ее окончания.

Внутримышечные инъекции должны быть исключены при назначении гепарина натрия лечебных целях. Следует также по возможности избегать пункционных биопсий, инфильтрационной и эпидуральной анестезии и диагностических люмбальных пункций.

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

Изменения в коагулограмме имеют тенденцию к нормализации после отмены гепарина.

Вспомогательные вещества

Препарат Гепарин, 5000 МЕ/мл, раствор для внутривенного и подкожного введения, содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 мл раствора, то есть, по сути, не содержит натрия.

В состав препарата входит бензиловый спирт – 9 мг на 1 мл раствора (менее 90 мг/сут), который противопоказан недоношенным и новорожденным. Может вызвать токсические и

анафилактоидные реакции у младенцев и детей до 3 лет (см. раздел 4.3).

Дети

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 реакциям (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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармацевтическое взаимодействие

Раствор гепарина натрия совместим только с 0,9 % раствором натрия хлорида.

Раствор гепарина натрия несовместим со следующими растворами лекарственных средств: алтеплаза, амикацина сульфат, амиодарон, ампициллин натрия, бензилпенициллин натрия, цiproфлоксацин, цитарабин, дакарбазин, данорубицин, diaзепам, добутамин, доксорубицина гидрохлорид, дроперидол, эритромицин, гентамицина сульфат, галоперидола лактат, гиалуронидаза, гидрокортизона натрия суццинат, декстроза, жировые эмульсии, идарубицин, канамицина сульфат, метициллин натрия, нетилмицина сульфат, опиоиды, окситетрациклина гидрохлорид, полимиксина В сульфат, промазина гидрохлорид, прометазина гидрохлорид, стрептомицина сульфат, сульфатуразола диэтаноламин, тетрациклина гидрохлорид, тобрамицина сульфат, цефалотин натрия, цефалоридин, ванкомицина гидрохлорид, винбластина сульфат, лабеталоло гидрохлорид, никардипина гидрохлорид.

Фармакокинетическое взаимодействие

Гепарин натрия вытесняет фенитоин, хинидин, пропранолол и производные бензодиазепина из мест их связывания с белками плазмы крови, что может приводить к усилению фармакологического действия указанных препаратов. Гепарин натрия связывается и инактивируется протамином натрия, 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, дипиридамола, эпопростенола/простагландины), антикоагулянтами непрямого действия (варфарин, фенилин, синкумар), тромболитическими препаратами (алтеплаза,

стрептокиназа, урокиназа), нестероидными противовоспалительными препаратами (фенилбутазон, ибупрофен, индометацин, диклофенак и др.), глюкокортикостероидами 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 снижается при одновременном применении с адренокортикотропным гормоном (АКТГ), антигистаминными препаратами, аскорбиновой кислотой, алкалоидами спорыньи, никотином, нитроглицерином, сердечными гликозидами, тироксином, тетрациклином и хинином.

Гепарин натрия может снижать фармакологическое действие АКТГ, глюкокортикостероидов и инсулина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Гепарин при беременности противопоказано в связи с наличием в составе бензилового спирта. (см. раздел 4.3).

Применение при беременности лекарственных препаратов гепарина натрия, не содержащих бензиловый спирт, возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери перевешивает потенциальный риск для плода.

Гепарин натрия не проникает через плацентарный барьер. До настоящего времени отсутствуют данные, указывающие на возможность 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 аборт, 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.

Лактация

Применение препарата Гепарин в период грудного вскармливания противопоказано в связи с наличием в составе бензилового спирта.

Применение в период грудного вскармливания лекарственных препаратов гепарина натрия, не содержащих бензиловый спирт, возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери перевешивает потенциальный риск для ребенка.

Гепарин натрия не выделяется в грудное молоко. Ежедневное применение высоких доз

гепарина натрия в течение более 3 месяцев может повысить риск развития остеопороза у кормящих женщин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данные о влиянии препарата на способность управлять транспортом и другими механизмами отсутствуют.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Геморрагические осложнения: развиваются очень часто. Наиболее типичными являются кровотечения из органов ЖКТ, мочевыводящих путей, из мест введения гепарина натрия, из послеоперационных ран, а также кровоизлияния в областях, подвергающихся давлению. Также могут развиваться кровоизлияния в другие внутренние органы, в т.ч. в надпочечники (с развитием острой надпочечной недостаточности), забрюшинное пространство, яичники. Более частое возникновение кровотечений отмечается у пациентов старше 60 лет (особенно у женщин).

В очень редких случаях при введении гепарина может развиваться тяжелая аллергическая реакция: анафилактический шок.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций представлена в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и включает следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Частота встречаемости нежелательных реакций

Системно-органный класс (MedDRA)	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Тромбоцитопения
	Редко	Обратимая эозинофилия
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Аллергические реакции
	Очень редко	Анафилактический шок
Эндокринные нарушения	Нечасто	Гипоальдостеронизм
Нарушения метаболизма и питания	Редко	Метаболический ацидоз
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головокружение, головная боль

Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Кровотечения, кровоизлияния.
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	Тошнота, снижение аппетита, рвота, диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Преходящая аллопеция
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень редко	Приапизм
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Остеопороз, спонтанные переломы костей
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови
	Редко	Обратимая задержка калия
	Нечасто	Снижение артериального давления, повышение артериального давления, повышение уровня свободных жирных кислот, повышение уровня свободного тироксина в плазме крови, ложное снижение уровня холестерина, ложное повышение уровня глюкозы и неверные результаты бромсульфалеинового теста.

Описание отдельных нежелательных реакций.

Аллергические реакции: нечасто – гиперемия кожи, кожная сыпь, кожный зуд и ощущение жжения в подошвах, боль в конечностях, гипертермия, крапивница, ринит, конъюнктивит, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – раздражение в месте введения, боль в месте введения, гиперемия тканей, незначительная гематома в месте введения, изъязвления в месте инъекции, нечасто – гистаминоподобные реакции (включая некроз кожи в месте инъекции), очень редко – кальциноз мягких тканей в месте введения (преимущественно у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью).

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ): тяжелая иммунная реакция, обусловленная образованием антител и приводящая к необратимой агрегации тромбоцитов. Может развиваться как на фоне терапии гепарином (редко), так и в течение нескольких недель после ее прекращения (очень редко). Клинические проявления: венозные и артериальные тромбозы (в т.ч. тромбоз глубоких вен ног, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз мозговых вен, инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных и почечных артерий, тромбоз артерий конечностей с развитием гангрены). Лабораторная диагностика: следует определять количество тромбоцитов перед назначением гепарина натрия, в первые сутки лечения и затем каждые 2–3 суток в течение

всего периода лечения (особенно с 6 по 14 день терапии).

В начале лечения гепарином натрия иногда может отмечаться проходящая 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 натрия 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, в таких случаях следует немедленно отменить гепарин натрия. В случае необходимости следует назначить альтернативную антитромботическую терапию. 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 возникновении ГИТ гепарин натрия следует немедленно отменить. Пациент должен быть предупрежден о том, что в будущем ему нельзя назначать нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины. Если пациент нуждается в антитромботической терапии, следует применять другие препараты.

На фоне длительного применения гепарина натрия нечасто описаны случаи остеопороза, спонтанных переломов костей, гипоальдостеронизма, преходящей аллопеции и увеличения активности "печеночных" трансаминаз (АЛТ и АСТ).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Признаки кровотечения.

Лечение

При малых кровотечениях, вызванных передозировкой гепарина натрия, достаточно прекратить его применение.

При обширных кровотечениях избыток гепарина нейтрализуют протамина сульфатом (1 мг протамина сульфата на 100 МЕ гепарина). 1 % (10 мг/мл) раствор протамина сульфата вводят внутривенно, очень медленно. Каждые 10 минут нельзя вводить более 50 мг (5 мл) протамина сульфата. С учетом быстрого метаболизма гепарина натрия требуемая доза протамина сульфата с течением времени уменьшается. Для расчета необходимой дозы протамина сульфата можно считать, что период полувыведения ($T_{1/2}$) гепарина натрия составляет 30 мин. 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.

Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; группа гепарина.

Код АТХ: B01AB01

Механизм действия

Механизм действия гепарина натрия основан, прежде всего, на его связывании с антитромбином III, который является физиологическим ингибитором активированных факторов свертывания крови – IIa (тромбина), IXa, Xa, XIa и XIIa. Гепарин натрия связывается антитромбином III и вызывает конформационные изменения в его молекуле. В результате ускоряется связывание антитромбина III с факторами свертывания крови IIa (тромбином), IXa, Xa, XIa и XIIa и блокируется их ферментативная активность. Связывание гепарина натрия с антитромбином III имеет электростатическую природу и в значительной степени зависит от длины и состава молекулы (для связывания гепарина с антитромбином III необходима пентасахаридная последовательность, содержащая 3-О-сульфатированный глюкозамин).

Фармакодинамические эффекты

Наибольшее значение имеет способность гепарина натрия в комплексе с антитромбином III ингибировать факторы свертывания IIa (тромбин) и Xa. Отношение активности гепарина натрия в отношении фактора Xa к его активности в отношении фактора IIa

составляет 0,9-1,1. Гепарин натрия снижает вязкость крови, уменьшает проницаемость сосудов, стимулированную брадикинином, гистамином и другими эндогенными факторами, и препятствует, таким образом, развитию стаза. Гепарин натрия способен сорбироваться на поверхности мембран эндотелия и форменных элементов крови, увеличивая их отрицательный заряд, что препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов. Гепарин натрия замедляет гиперплазию гладких мышц, активирует липопротеинлипазу и, таким образом, оказывает гиполипидемическое действие и препятствует развитию атеросклероза. Гепарин натрия связывает некоторые компоненты системы комплемента, снижая ее активность, препятствует кооперации лимфоцитов и образованию иммуноглобулинов, связывает гистамин, серотонин (т.е. обладает противоаллергическим эффектом).

Гепарин увеличивает почечный кровоток, повышает сопротивление сосудов мозга, уменьшает активность мозговой гиалуронидазы, 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 может увеличивать активность тирозингидроксилазы мозга, пепсиногена, ДНК-полимеразы и снижать активность миозиновой АТФазы, пируваткиназы, РНК-полимеразы, пепсина. Клиническое значение этих эффектов гепарина остается неопределенным и недостаточно изученным.

При остром коронарном синдроме без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ) гепарин натрия в комбинации с ацетилсалициловой кислотой снижает риск развития инфаркта миокарда и смертность. При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ гепарин натрия эффективен при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации в комбинации с ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов и при тромболитической терапии стрептокиназой (увеличение частоты реваскуляризации).

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

После внутривенного введения действие препарата наступает практически сразу, не позднее 10–15 минут и длится недолго – 3–6 ч. После подкожного введения действие препарата начинается медленно – через 40–60 мин, но длится 8 ч.

Дефицит антитромбина III в плазме крови или в месте тромбоза может уменьшить антикоагулянтный эффект гепарина натрия.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) после внутривенного введения достигается практически сразу, после подкожного введения – через 2–4 ч.

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 ретикулоэндотелиальной системы), концентрируется в печени и селезенке.

Биотрансформация

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 объясняет быструю биологическую инактивацию и кратковременность действия. Десульфатированные молекулы под воздействием эндогликозидазы почек превращаются в низкомолекулярные фрагменты.

Элиминация

Период полувыведения препарата ($T_{1/2}$) составляет 1–6 ч (в среднем – 1,5 ч); увеличивается при ожирении, печеночной и/или почечной недостаточности; уменьшается при тромбоэмболии легочной артерии, инфекционных заболеваниях, злокачественных новообразованиях.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Бензиловый спирт
- Натрия хлорид
- Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Раствор для внутривенного и подкожного введения 5000 МЕ/мл.

По 5 мл в ампуле.

По 5 или 10 ампул с инструкцией по применению и скарификатором ампульным в пачке из картона.

По 10 ампул с инструкцией по применению и скарификатором ампульным в коробке из картона.

При упаковке ампул, имеющих кольцо излома или точку для вскрытия, скарификатор ампульный не вкладывают.

По 5 ампул в кассетной контурной упаковке. По 2 кассетные контурные упаковки с инструкцией по применению в пачке из картона.

Не все виды упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Раствор гепарина натрия совместим только с 0,9 % раствором натрия хлорида.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «НПО «Микроген»

Адрес: 115088, г. Москва, ул. 1-я Дубровская, д. 15, стр. 2

Телефон: (495) 710-37-87

Факс: (495) 783-88-04

Электронная почта: info@microgen.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «НПО «Микроген»

Адрес: 115088, г. Москва, ул. 1-я Дубровская, д. 15, стр. 2

Телефон: (495) 710-37-87

Факс: (495) 783-88-04

Электронная почта: info@microgen.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гепарин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.