

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Гепарин**

**Регистрационный номер:** P N000116/01

**Торговое наименование:** Гепарин

**Международное непатентованное наименование:** гепарин натрия

**Лекарственная форма:** раствор для инъекций

**Состав на 1 мл:**

*Действующее вещество:* гепарин натрия – 5000 МЕ.

*Вспомогательные вещества:* бензиловый спирт (спирт бензиловый), натрия хлорид, вода для инъекций.

**Описание.** Бесцветная или светло-желтого цвета прозрачная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия.

**Код АТХ:** B01AB01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Антикоагулянт прямого действия, относится к группе среднемолекулярных гепаринов, замедляет образование фибрина. Антикоагулянтный эффект обнаруживается *in vitro* и *in vivo*, наступает непосредственно после внутривенного введения.

Механизм действия гепарина основан, прежде всего, на связывании его с антитромбином III – ингибитором активированных факторов свертывания крови: IIa (тромбина), IXa, Xa, XIa, XIIa (особенно важной является способность ингибировать тромбин и активированный фактор X). 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, 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 натрия с антитромбином III необходима пентасахаридная последовательность, содержащая 3-О-сульфатированный глюкозамин).

Наибольшее значение имеет способность гепарина 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, понижая ее активность, препятствует кооперации лимфоцитов и образованию иммуноглобулинов, связывает гистамин, серотонин (т.е. обладает антиаллергическим эффектом). Гепарин натрия 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 натрия 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 подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST) гепарин натрия в комбинации с ацетилсалициловой кислотой уменьшает риск развития инфаркта миокарда и снижает смертность. При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ гепарин натрия эффективен при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации в сочетании 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 дозах гепарин натрия эффективен для профилактики венозных тромбоэмболий, в т.ч. после хирургических операций.

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

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

### **Фармакокинетика**

После внутривенного введения максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) достигается практически сразу, после подкожного введения через – 2-4 ч. Связь с белками плазмы – до 95 %, объем распределения очень низкий и составляет 0,06 л/кг (не покидает сосудистое русло из-за сильного связывания с белками плазмы крови).

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

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

### **Показания к применению**

- 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 т.ч. 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 ЭКГ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ).
- Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: при тромболитической терапии, при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации (баллонная ангиопластика со

стентированием или без него) и при высоком риске артериальных или венозных тромбозов и тромбоемболий.

- Профилактика и терапия микротромбообразования и нарушений микроциркуляции, в т.ч. 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.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к гепарину или другим компонентам, входящим в состав препарата.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (с тромбозом или без него) в анамнезе или в настоящее время.

Кровотечение (за исключением тех случаев, когда польза применения гепарина натрия перевешивает потенциальный риск).

Новорожденные, в особенности недоношенные или имеющие низкую массу тела (так как в состав препарата входит бензиловый спирт).

Беременность и период грудного вскармливания.

### **С осторожностью**

Пациентам с поливалентной аллергией в анамнезе (в т.ч., бронхиальная астма).

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) (в т.ч. стресс-индуцированные), 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: лейкозы, гемофилии, 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 использовать меньшие дозы гепарина).

Прочие физиологические и патологические состояния: период менструации, угрожающий аборт, 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, детский возраст до 3-х лет (входящий в состав бензиловый спирт может послужить причиной токсических и анафилактикоидных реакций), пожилой возраст (старше 60 лет, особенно женщины). Применение гепарина натрия возможно в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии перевешивает потенциальный риск.

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

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 указали бы на эмбрио- или фетотоксическое действие гепарина натрия. Однако имеются данные о повышении риска преждевременных родов и самопроизвольных абортов, 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.

Ежедневное применение высоких доз гепарина натрия в течение более 3-х месяцев может повысить риск развития остеопороза у кормящих женщин.

В случае необходимости применения в указанные периоды необходимо применять другие препараты гепарина натрия, не содержащие в качестве вспомогательного вещества бензиловый спирт.

#### **Способ применения и дозы**

Гепарин натрия вводят подкожно, внутривенно (болусно или капельно).

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

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

Подкожные инъекции предпочтительно выполнять в области передне-латеральной 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.

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 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 натрия 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 1,5-2,5 раза превышает контрольные 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 ч с последующим увеличением или уменьшением скорости инфузии гепарина натрия до достижения целевого уровня АЧТВ (в 1,5-2,5 раза выше нормы), в дальнейшем определять АЧТВ каждые 6 ч.

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 ч 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:* гепарин натрия вводится внутривенно болюсно в дозе 70-100 МЕ/кг (если не планируется применение ингибиторов гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов) или в дозе 50-60 МЕ/кг (при совместном применении с ингибиторами гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов).

*Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST:* 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 24-28 ч. Целевой уровень АЧТВ 50-70 сек или в 1,5-2,0 раза выше нормы; контроль АЧТВ через 3, 6, 12 и 24 ч после начала терапии.

*Профилактика тромбоэмболических осложнений после хирургических вмешательств с применением низких доз гепарина натрия:* гепарин натрия вводится подкожно, глубоко в складку кожи живота. Начальная доза 5000 МЕ за 2 ч до начала операции. В послеоперационном периоде: по 5000 МЕ каждые 8-12 ч 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.

При профилактике тромбообразования в послеоперационном периоде 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.

*Применение в сердечно-сосудистой хирургии при операциях с использованием систем 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 веса (если предполагаемая продолжительность операции менее 60 мин) или 400 МЕ/кг массы тела (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/ч (если иное не указано в руководстве по применению систем гемодиализа).

*Переход на терапию варфарином:* для обеспечения устойчивого 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 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 ч до запланированного введения очередной дозы гепарина натрия.

*Применение гепарина натрия в педиатрии.* 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 мин.

Поддерживающая доза: дети в возрасте 1-3 месяцев – 25-30 МЕ/кг/ч (800 МЕ/кг/сут), дети в возрасте 4-12 месяцев – 25-30 МЕ/кг/ч (700 МЕ/кг/сут), дети старше 1 года – 18-20 МЕ/кг/ч (500 МЕ/кг/сут) внутривенно капельно.

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

### **Побочное действие**

Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательных лекарственных реакций по частоте развития: очень часто (>1/10 назначений); часто (>1/100 и <1/10 назначений); нечасто (>1/1000 и <1/100 назначений); редко (>1/10000 и <1/1000 назначений); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.

*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), брюшинное пространство, яичники. Более частое возникновение кровотечений отмечается у пациентов старше 60 лет (особенно у женщин).

*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; очень редко – анафилактический шок.

*Реакции в месте введения:* часто – раздражение, болезненность, гиперемия тканей, незначительная гематома и изъязвления в месте инъекций, 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 артериальная 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.

#### Другие нежелательные реакции:

Классификация нежелательных реакций приведена согласно конвенции MedDRA по частоте развития: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестно (нельзя определить из доступных данных).

*Нарушения со стороны центральной нервной системы и органов чувств:* нечасто – головокружение, головная боль.

*Нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто – снижение артериального давления.

*Нарушение со стороны пищеварительной системы:* нечасто – снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови.

*Нарушение со стороны органов кроветворения:* часто – умеренная тромбоцитопения (содержание тромбоцитов  $(150-100) \times 10^9/\text{л}$ ), не связанная с выработкой антител и не сопровождающаяся тромбозами (может наблюдаться у 6-30 % пациентов, получающих гепарин); редко – обратимая эозинофилия.

*Нарушение со стороны опорно-двигательного аппарата:* редко – остеопороз (при длительном применении гепарина натрия), спонтанные переломы костей.

*Нарушение со стороны эндокринной системы:* редко – гипоальдостеронизм (из-за угнетения синтеза альдостерона).

*Нарушение со стороны водно-электролитного обмена:* редко – обратимая задержка калия, метаболический ацидоз.

*Прочие:* нечасто – преходящая алопеция, очень редко – приапизм.

*Лабораторные показатели:* нечасто – повышение содержания свободных жирных кислот после отмены гепарина, повышение содержания тироксина в плазме крови, ложное снижение содержания холестерина, ложное повышение содержания глюкозы и неверные результаты бромсульфалеинового теста.

## **Передозировка**

*Симптомы:* признаки кровотечения.

*Лечение:* при небольших 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). 1 % (10 мг/мл) раствор протамина сульфата вводят внутривенно очень медленно. Каждые 10 мин 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  $T_{1/2}$  гепарина натрия составляет 30 мин. При применении протамина сульфата отмечались тяжелые

анафилактические реакции со смертельным исходом, в связи с чем препарат следует вводить только в условиях отделения, оборудованного для оказания экстренной медицинской помощи при анафилактическом шоке.

Гемодиализ неэффективен.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

*Фармацевтическое взаимодействие:* раствор гепарина натрия совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида.

Раствор гепарина натрия несовместим со следующими растворами лекарственных средств: алтеплазы, амикацина, амиодарона, ампициллина натрия, бензилпенициллина натрия, ципрофлоксацина, цитарабина, дакарбазина, данорубицина, диазепама, добутамина, доксорубицина гидрохлорида, дроперидола, эритромицина, гентамицина сульфата, галоперидола лактата, гиалуронидазы, гидрокортизона натрия сукцината, декстрозы (глюкозы), идарубицина, канамицина сульфата, метициллина натрия, нетилимицина сульфата, опиоидов, окситетрациклина гидрохлорида, полимиксина В сульфата, промазина гидрохлорида, прометазина гидрохлорида, стрептомицина сульфата, сульфафуразола диэтанолamina, тетрациклина гидрохлорида, тобрамицина сульфата, цефалотина натрия, цефалоридина, ванкомицина гидрохлорида, винбластина сульфата, лабеталолола гидрохлорида, никардипина гидрохлорида.

*Фармакокинетическое взаимодействие:* гепарин натрия вытесняет фенитоин, хинидин, пропранолол и производные бензодиазепаина 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 т.ч. с антитромбоцитарными препаратами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тиклопидин, дипиридамол, эпопростенол/простагландинны), 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.

Перед любыми хирургическими вмешательствами с применением гепарина не менее чем за 5 дней должны быть отменены пероральные антикоагулянты и антиагреганты, т.к. они могут усиливать кровоточивость во время операций или в послеоперационном периоде. Антикоагулянтное действие гепарина натрия уменьшается при одновременном применении с АКТГ, антигистаминными препаратами, аскорбиновой кислотой, алкалоидами спорыньи, никотином, нитроглицерином, сердечными гликозидами, тироксином, тетрациклином и хинином.

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

### **Особые указания**

Перед плановыми хирургическими вмешательствами для уменьшения кровопотери во время операции и в послеоперационном периоде обычно рекомендуется отменить пероральные антикоагулянты (варфарин) и антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин) за 7 дней до операции. В качестве антитромботической терапии возможно назначение гепарина натрия в лечебных дозах. Введение гепарина натрия прекращается за 6 часов до операции и возобновляется через 6 ч после ее окончания.

Следует избегать внутримышечного введения гепарина натрия (из-за возможного возникновения гематом).

Резистентность к гепарину натрия часто наблюдается при лихорадке, тромбозах, тромбозах, тромбозах, 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).

У лиц старше 60 лет (в особенности женщин) повышен риск кровотечений, в связи с чем доза гепарина натрия у данной категории пациентов должна быть уменьшена.

Во время терапии гепарином натрия необходимо постоянно следить за клиническими симптомами, указывающими на возможное кровотечение (кровоточивость слизистых оболочек, гематурия и т.п.).

При применении гепарина натрия у пациентов с артериальной гипертензией следует регулярно контролировать артериальное давление и проводить адекватную гипотензивную терапию.

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 явлениям (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.

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

При назначении гепарина натрия в лечебных целях его доза подбирается в зависимости от значения АЧТВ.

Во время применения гепарина натрия не следует вводить внутримышечно другие лекарственные средства и проводить биопсию органов.

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

Хотя гепарин натрия не проникает в грудное молоко, назначение его кормящим матерям в отдельных случаях вызывало быстрое (в течение 2–4 нед) развитие остеопороза и повреждение позвоночника.

*Гепарин натрия в терапевтической дозе не должен назначаться, если нет возможности обеспечить регулярный лабораторный мониторинг свертываемости крови.*

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

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

#### **Форма выпуска**

Раствор для инъекций 5000 МЕ/мл.

5 мл во флаконы нейтрального стекла первого гидролитического класса, герметично закупоренные пробками резиновыми, обжатыми колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

1 мл, 2 мл или 5 мл в ампулы нейтрального стекла первого гидролитического класса.

5 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

50 флаконов с 5 инструкциями по применению помещают в коробку из картона для поставки в стационары.

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

В каждую пачку с ампулами вкладывают скарификатор ампульный. В случае использования ампул с кольцом излома или с надрезом и точкой излома скарификатор ампульный не вкладывают.

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в местах, недоступных для детей.

#### **Срок годности**

4 года. Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Производитель/Организация, принимающая претензии**

Открытое акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»), Россия

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7.

Тел./факс: (3522) 48-16-89

e-mail: real@kurgansintez.ru

www.kurgansintez.ru