

## Гепарин натрия

раствор для внутривенного и подкожного введения

### Состав

1 мл содержит:

*Активное вещество:* гепарин натрия 5000 МЕ.

*Вспомогательное вещество:* вода для инъекций до 1 мл. Описание

Прозрачная бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

### Фармакотерапевтическая группа

Антикоагулянтное средство прямого действия

Фармакодинамика:

Механизм действия гепарина натрия основан, прежде всего, на его связывании с антитромбином III, который является естественным 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 3-0-сульфатированный глюкозамин).

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) 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 тромбоемболий, в т.ч. 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.

#### Фармакокинетика:

Максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) после внутривенного введения достигается практически сразу, после подкожного введения через 2-4 ч. Связь с белками плазмы - до 95 %, объем распределения очень маленький - 0,06 л/кг (не покидает сосудистое русло из-за сильного связывания с белками плазмы). Не проникает через плаценту и в грудное молоко.

Интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы (клетками ретикуло-эндотелиальной системы), концентрируется в печени и селезенке.

Метаболизируется в печени с участием N-десульфамидазы и гепариназы тромбоцитов, включающейся в метаболизм гепарина на более поздних этапах. Участие в метаболизме тромбоцитарного фактора IV (антигепаринового фактора), а также связывание гепарина с системой макрофагов объясняют быструю биологическую инактивацию и кратковременность действия. Десульфатированные молекулы под воздействием эндогликозидазы почек превращаются в низкомолекулярные фрагменты. T<sub>1/2</sub> - 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 неизмененном виде. Не выводится посредством гемодиализа.

### **Показания:**

- 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 тромбоэмболий.
- Профилактика и лечение 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 и другим компонентам 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).
- Гепарин натрия в терапевтической дозе не должен назначаться, если нет возможности обеспечить регулярный лабораторный мониторинг свертываемости крови.
- Беременность и период грудного вскармливания.

### **С осторожностью:**

Пациентам с поливалентной аллергией (в том числе, 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.
- Эрозивно-язвенные поражения органов ЖКТ, варикозное расширение вен пищевода при циррозе печени и других заболеваниях, длительное использование желудочных и тонкокишечных дренажей, язвенный колит, геморрой.
- Заболевания органов кроветворения крови 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 снижения риска кровотечений необходимо использовать 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).

Беременность и лактация:

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

В случае необходимости применения в указанные периоды необходимо соотнести пользу/риск.

### **Способ применения и дозы:**

Гепарин назначают в виде непрерывной внутривенной инфузии или в виде подкожных или внутривенных инъекций.

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

Поддерживающие дозы определяются в зависимости от способа применения:

- при непрерывной внутривенной инфузии вводить в дозе 1000-2000 МЕ/ч (24000-48000 МЕ/сут), разводя гепарин в 0,9% растворе натрия хлорида,

либо 5 % или 10 % растворе глюкозы, либо растворе натрия хлорида 0,45 % и глюкозы 2,5 %, либо растворе Рингера;

- при регулярных внутривенных инъекциях назначают по 5000-10000 МЕ гепарина каждые 4-6 ч;

- при подкожном введении вводят каждые 12 ч по 15000-20000 МЕ или каждые 8 ч по 8000-10000 МЕ.

Перед введением каждой дозы необходимо проводить исследование времени свертывания крови и/или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с целью коррекции последующей дозы. Подкожные инъекции предпочтительно выполнять в области передней брюшной стенки, в виде исключения можно использовать и другие места введения (плечо, бедро).

Нежелательно повторное введение гепарина натрия в места прежних инъекций. Перед инъекцией необходимо удалять капли раствора с наружной поверхности иглы.

Дозы гепарина натрия при внутривенном введении подбирают так, чтобы АЧТВ было в 1,5-2,5 раза выше контрольного.

Антикоагулянтный эффект гепарина считается оптимальным, если время свертывания крови удлиняется в 2-3 раза по сравнению с нормальным показателем, АЧТВ и тромбиновое время увеличиваются в 2 раза (при возможности непрерывного контроля АЧТВ).

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 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 ЕД/кг (если не планируется применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов) или в дозе 50-60 ЕД/кг (при совместном применении с ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов).

*Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST:* гепарин натрия вводится внутривенно болюсно в дозе 60 ЕД/кг (максимальная доза 4000 ЕД), с последующей внутривенной инфузией в дозе 12 ЕД/кг (не более 1000 ЕД/ч) в течение 24-48 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 использованием низких доз гепарина натрия:* 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. Применение в сердечно-сосудистой хирургии при операциях с использованием системы экстракорпорального кровообращения: начальная доза - не менее 150 МЕ/кг. Далее гепарин натрия вводится путем непрерывной внутривенной инфузии со скоростью 15-25 капель/мин по 30000 МЕ на 1 л инфузионного раствора. Общая доза 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 - 25-30 ЕД/кг (или 10000 ЕД) внутривенно болюсно, затем непрерывная инфузия гепарина натрия 20000 МЕ/100 мг раствора натрия хлорида со скоростью 1500-2000 ЕД/ч (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).

*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 ЕД/кг внутривенно болюсно в течение 10 минут.  
Поддерживающая доза: дети в возрасте 1-3 месяцев - 25-30 ЕД/кг/ч (800 ЕД/кг/сутки), дети в возрасте 4-12 месяцев - 25-30 ЕД/кг/ч (700 ЕД/кг/сутки), дети старше 1 года - 18-20 ЕД/кг/ч (500 ЕД/кг/сутки) внутривенно капельно.

#### Побочные эффекты:

Аллергические реакции: гиперемия кожи, лекарственная лихорадка, крапивница, ринит, кожный зуд и ощущение жара в подошвах, бронхоспазм, коллапс, анафилактический шок. Другие потенциальные побочные эффекты включают головокружение, головную боль, тошноту, снижение аппетита, рвоту, диарею, боли в суставах, повышение артериального давления и эозинофилию.

В начале лечения гепарином иногда может отмечаться преходящая тромбоцитопения 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 количества 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, преходящая алопеция, приапизм.

На фоне терапии гепарином могут наблюдаться изменения биохимических параметров крови (увеличение активности "печеночных" трансаминаз, свободных жирных кислот и тироксина в плазме крови; гиперкалиемия; возвратная гиперлипидемия на фоне отмены гепарина натрия; ложное повышение уровня глюкозы крови и ошибка в результатах бромсульфалевого и нитропруссидного теста).

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

Кровотечения: типичные - из ЖКТ и мочевых путей, в месте введения препарата, в областях, подвергающихся давлению, из операционных ран; кровоизлияния в различных органах (в т.ч. надпочечники, желтое тело, ретроперитонеальное пространство).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

#### Передозировка:

*Симптомы:* признаки кровотечения.

*Лечение:* при малых кровотечениях, вызванных передозировкой гепарина, достаточно прекратить его применение. При обширных кровотечениях избыток гепарина нейтрализуют протамин сульфатом (1 мг протамин сульфата на 100 МЕ гепарина). 1% раствор протамин сульфата вводят внутривенно очень медленно. Каждые 10 минут нельзя вводить более 50 мг (5 мл) протамин сульфата. С учетом быстрого метаболизма гепарина натрия требуемая доза протамин сульфата с течением времени уменьшается. Для расчета необходимой дозы протамин сульфата можно считать, что  $T_{1/2}$  гепарина натрия составляет 30 минут. При применении протамин 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.

**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, ципрофлоксацин, цитарабин, дакарбазин, данорубицин, диазепам, добутамин, доксорубицина гидрохлорид, дроперидол, эритромицин, гентамицина сульфат, галоперидола лактат, гиалуронидаза, гидрокортизона натрия сукцинат, декстроза, жировые эмульсии, идарубицин, канамицина сульфат, метициллин натрия, нетилмицина сульфат, опиоиды, окситетрациклина гидрохлорид, полимиксина В сульфат, промазина гидрохлорид, прометазина гидрохлорид, стрептомицина сульфат, сульфафуразола диэтаноламин, тетрациклина гидрохлорид, тобрамицина сульфат, цефалотин натрия, цефалоридин, ванкомицина гидрохлорид, винбластин сульфат, лабеталола гидрохлорид, никардипина гидрохлорид.

Антикоагулянтное действие гепарина натрия снижается при одновременном применении с АКТГ, антигистаминными препаратами, аскорбиновой кислотой, алкалоидами спорыньи, никотином, нитроглицерином, сердечными гликозидами, тироксином, тетрациклином и хинином.

Гепарин натрия может снижать фармакологическое действие адренокортикотропного гормона, глюкокортикостероидов и инсулина.

### **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. "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 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 использовать другие

анти тромботические средства. Пациенты с гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопенией (синдром образования белого тромба) не должны подвергаться гемодиализу с гепаринизацией. При необходимости, у них должны использоваться альтернативные методы лечения почечной недостаточности.

Во избежание передозировки необходимо постоянно следить за клиническими симптомами, указывающими на возможную кровоточивость (кровоточивость слизистых оболочек, гематурия и т.п.). У лиц с отсутствием реакции на гепарин или требующих назначения высоких доз гепарина необходимо контролировать уровень антитромбина III.

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).

Хотя гепарин натрия не проникает через плацентарный барьер и не определяется в грудном молоке, при назначении в терапевтических дозах следует тщательно наблюдать за беременными женщинами и кормящими грудью матерями.

Особую осторожность следует соблюдать в течение 36 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 может увеличить кровоточивость, в связи с чем, доза гепарина натрия у данной категории больных должна быть снижена.

При использовании гепарина у больных с артериальной гипертензией следует постоянно 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, назначение гепарина натрия следует продолжать до тех пор, пока результаты время свертывания крови и АЧТВ не будут находиться в терапевтическом диапазоне. Внутримышечные инъекции должны быть исключены при назначении гепарина натрия в лечебных целях. Следует также по возможности избегать пункционных биопсий, инфильтрационной и эпидуральной анестезии и диагностических люмбальных пункций.

Если возникает массивное кровотечение, следует отменить гепарин натрия 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.

Физическая и химическая стабильность после разведения гепарина в указанных выше растворах для инфузии сохраняется в течение 48 ч при комнатной температуре ( $25 \pm 2$  °C). Если препарат не использован немедленно, он может быть использован не позднее 24 ч после разведения, при этом допускается его хранение в течение этого периода при температуре от 2 до 8 °C, только в случае соблюдения асептических условий при его разведении.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:

Исследования по оценке влияния гепарина на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности не проводились.

Форма выпуска/дозировка:

Раствор для внутривенного и подкожного введения, 5000 МЕ/мл.