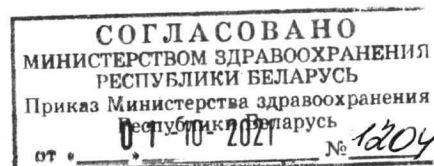


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
НД РБ

18026 - 2020



ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства

ГЕПАРИН

Название лекарственного средства Гепарин

Международное непатентованное название Heparin

Форма выпуска Раствор для внутривенного и подкожного введения 5000 Ед/мл.

Описание Бесцветный или светло-желтого цвета прозрачный раствор.

Состав лекарственного средства

Состав на 1 ампулу (5 мл):

Активное вещество: гепарин (в виде гепарина натриевой соли) – 25000 Ед; *вспомогательные вещества:* бензиловый спирт, натрия хлорид, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа Антитромботические средства. Прямые антикоагулянты на основе гепарина и его производных.

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 применения.

Механизм действия гепарина основан, прежде всего, на связывании его с антитромбином III - ингибитором активированных факторов свертывания крови: тромбина, IXa, Xa, XIa, XIIa (особенно важной является способность ингибировать тромбин и активированный фактор X). Гепарин нарушает переход протромбина в тромбин, угнетает тромбин и останавливает образование фибрина из фибриногена, а так же в некоторой степени уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Увеличивает почечный кровоток; повышает сопротивление сосудов мозга, уменьшает активность мозговой гиалуронидазы, активирует липопротеинлипазу и обладает гипополипидемическим действием.

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 может увеличивать активность тирозингидроксилазы мозга, пепсиногена, ДНК-полимеразы и снижать активность миозиновой АТФазы, пируваткиназы, РНК-полимеразы, пепсина.

1802Б-2020

У больных с ишемической болезнью сердца (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) снижает риск развития острых тромбозов коронарных артерий, инфаркта миокарда и внезапной смерти. Уменьшает частоту повторных инфарктов и летальность больных, перенесших инфаркт миокарда. В высоких дозах эффективен при тромбоэмболиях легочной артерии и венозном тромбозе, в малых - для профилактики венозных тромбоэмболии, в т.ч. после хирургических операций. При внутривенном введении свертывание крови замедляется почти сразу, при внутримышечном - через 15 - 30 мин, при подкожном - через 20 - 60 мин, после ингаляции максимум эффекта - через сутки; продолжительность антикоагуляционного эффекта соответственно - 4-5, 6, 8 ч и 1 - 2 нед, терапевтический эффект - предотвращение тромбообразования - сохраняется значительно дольше.

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

Фармакокинетика

После подкожного введения $T_{C_{max}}$ - 4-5 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. При ингаляционном способе введения поглощается альвеолярными макрофагами, эндотелием капилляров, больших кровеносных и лимфатических сосудов: эти клетки являются основным местом депонирования гепарина, из которого он постепенно высвобождается, поддерживая необходимую концентрацию в плазме.

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 полу выведения лекарственного средства - 1-6 ч (в среднем - 1,5 ч); увеличивается при ожирении, печеночной и/или почечной недостаточности; уменьшается при тромбоэмболии легочной артерии, инфекциях, злокачественных опухолях. Выделяется почками, преимущественно в виде неактивных метаболитов, и только при введении высоких доз возможно выведение (до 50%) в неизменном виде. Не выводится посредством гемодиализа.

Показания для применения

- Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий.
- Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, острого коронарного синдрома (ОКС), инфаркта миокарда, острой окклюзии периферических сосудов.
- Профилактика свертывания крови при экстракорпоральном кровообращении и гемодиализе.

Способ применения и дозировка

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

С профилактической целью - подкожно, по 5000 ЕД/сут, с интервалами в 8-12 ч. Обычным местом для подкожных инъекций является передне-латеральная стенка живота (в исключительных случаях вводят в верхнюю область плеча или бедра), при этом используют токую иглу, которую следует вводить глубоко, перпендикулярно, в складку кожи,

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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, вводимого в лечебных целях, обычно составляет 5000 ЕД.

Поддерживающие дозы определяются в зависимости от способа применения: при непрерывной внутривенной инфузии назначают по 1000-2000 ЕД/ч, разводят гепарин в 0,9% растворе хлорида натрия; при периодических внутривенных инъекциях назначают по 5000 -10000 ЕД гепарина каждые 4 ч. Объем внутривенных инъекций не должен превышать 15 мл.

Дозы гепарина при внутривенном введении подбирают так, чтобы активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) было в 1,5 - 2,5 раза больше контрольного. При подкожном введении малых доз (5000 ЕД 2-3 раза в день) для профилактики тромбообразования регулярного контроля АЧТВ не требуется, т.к. оно увеличивается незначительно.

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

При проведении экстракорпорального кровообращения вводят в дозе 140 -400 ЕД/кг или по 1500 - 2000 ЕД на 500 мл крови. При гемодиализе вначале вводят внутривенно 10000 ЕД, затем в середине процедуры - еще 30000 - 50000 ЕД.

Для лиц пожилого возраста, особенно для женщин, дозы должны быть снижены.

Детям препарат вводят внутривенно капельно. Для достижения гипокоагуляционного эффекта, регистрируемого по увеличению АПТВ в 2 раза по сравнению с контролем, суточная доза нефракционированного гепарина, вводимая методом непрерывной инфузии с постоянной скоростью, может достигать у детей 700 - 800 ЕД/кг. У детей первого года жизни достижение гипокоагуляционного эффекта на фоне введения нефракционированного гепарина может быть одной из причин геморрагических осложнений.

Пациентам с измененной чувствительностью к гепарину или гепаринрезистентностью может потребоваться введение непропорционально более высоких доз гепарина для достижения желаемого терапевтического эффекта (см. раздел «Меры предосторожности»),

Побочное действие

Частота возникновения побочных реакций оценивается по следующим критериям: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $1/100$ до $<1/10$); иногда (от $1/1\ 000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$); очень редко ($<1/10\ 000$), неизвестно (не может быть оценено по имеющимся данным).

Геморрагические осложнения: развиваются *очень часто*. Наиболее типичными являются кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, в месте введения лекарственного средства, из операционных ран, а также могут развиваться кровоизлияния в другие внутренние органы, в т.ч. в надпочечники (с развитием острой надпочечниковой недостаточности), забрюшинное пространство, яичники. Более частое возникновение кровотечений отмечается у пациентов старше 60 лет (особенно у женщин), кровоизлияния в областях, подвергающихся давлению.

Аллергические реакции: *нечасто* - гиперемия кожи, сыпь, кожный зуд и ощущение жжения в подошвах, боли в конечностях, гипертермия, крапивница, ринит, конъюнктивит, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек; *очень редко* - анафилактический шок.

Тромбоцитопения (6% больных). При развитии тяжелой тромбоцитопении (**снижение количества тромбоцитов в 2 раза**) в редких случаях с летальным исходом.

На фоне *гепарин-индуцированной тромбоцитопении:* некроз кожи, артериальный

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

тромбоз, сопровождающийся развитием гангрены, инфаркта миокарда, инсульта. При развитии тяжелой тромбоцитопении (в 2 раза от первоначального числа или ниже 100 тыс/мкл) срочно прекращают введение гепарина.

Реакции в месте введения: часто – раздражение, болезненность, гиперемия тканей, незначительная гематома и 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).

При длительном применении: остеопороз, спонтанные переломы костей, кальцификация мягких тканей, гипoadостеронизм, преходящая алопеция, приапизм.

На фоне терапии лекарственным средством гепарин могут наблюдаться изменения биохимических параметров крови (увеличение активности печеночных трансаминаз, свободных жирных кислот и тироксина в плазме крови; гиперкальциемия, возвратная гиперлипидемия на фоне отмены гепарина, ложное повышение концентрации глюкозы в крови и ложноположительный результат бромсульфалеинового теста).

При использовании у детей: в составе лекарственного средства гепарин в качестве вспомогательного вещества содержится бензиловый спирт, что может вызвать у детей первых 2-х лет жизни анафилактоидные и токсические реакции, проявляющиеся метаболическим ацидозом, угнетением ЦНС, затруднением дыхания, почечной недостаточностью, артериальной гипотензией.

Лабораторные показатели: *часто* – обратимое повышение уровня «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ); *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.

Другие нежелательные реакции:

Со стороны центральной нервной системы и органов чувств: нечасто – головокружение, головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – снижение артериального давления.

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

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.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко – остеопороз (при длительном применении); спонтанные переломы костей.

Со стороны эндокринной системы: редко – угнетение синтеза альдостерона.

Со стороны водно-электролитного обмена: редко – обратимая задержка кальция, метаболический ацидоз.

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

Противопоказания

Применение лекарственного средства противопоказано при повышенной индивидуальной чувствительности к гепарину, а так же при следующих состояниях:

- кровотечения любой локализации, за исключением геморрагии, возникшей на почве эмболического инфаркта легкого (кровохарканье) или почек (гематурия);
- геморрагические диатезы и другие заболевания, сопровождающиеся замедлением свертывания крови;
- повышенная проницаемость сосудов, при болезни Верльгофа;

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- повторяющиеся кровотечения в анамнезе независимо от их локализации;
- подострый инфекционный эндокардит;
- тяжелые нарушения функции печени и почек;
- тяжелые поражения паренхимы печени, злокачественные новообразования в печени;
- острые и хронические лейкозы, апластические и гипопластические анемии;
- остро развившаяся аневризма сердца; венозная гангрена;
- операции на мозге и позвоночнике, состояние после спинномозговой пункции; операции на глазах; подозрение на внутричерепное кровоизлияние; недавно перенесенный геморрагический инсульт (данность до 6 месяцев);
- злокачественная артериальная гипертензия;
- проведение лучевой терапии;
- опухолевые и язвенные поражения желудочно-кишечного тракта;
- тяжелые формы сахарного диабета;
- шоковые состояния; после операций на предстательной железе, печени и желчных путях;
- угрожающий выкидыш;
- пользование внутриматочными противозачаточными средствами;
- новорожденные и недоношенные дети (из-за содержания бензилового спирта).

С особой осторожностью: злокачественные новообразования, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в анамнезе, кахексия независимо от ее этиологии, ближайший послеоперационный и послеродовой период в течение первых 3-8 суток (за исключением тех случаев, когда гепаринотерапия необходима по жизненным показаниям); пожилой возраст (старше 60 лет); высокое артериальное давление.

Передозировка

Симптомы. Кровотечения различной степени тяжести.

Лечение. При незначительном кровотечении следует уменьшить дозу или прекратить применение лекарственного средства. Если после отмены гепарина кровотечение продолжается, внутривенно вводят антагонист гепарина – протамина сульфат (или хлорид) (1 мл протамина сульфата нейтрализует 100 ЕД гепарина). На протяжении 90 минут после внутривенного введения гепарина вводят 50% рассчитанной дозы протамина сульфата, 50% - в следующие 3 часа. Протамин сульфат вводят струйно медленно или капельно, под контролем свертываемости крови, со скоростью 1 мл 1% раствора за 2 минуты. Максимальная доза протамина сульфата составляет 50 мг (5 мл 1% раствора).

Меры предосторожности

Гепарин не предназначен для внутримышечного введения. Следует по возможности избегать биопсий, эпидуральных анестезий и диагностических люмбальных пункций.

С осторожностью следует применять Гепарин пациентам, у которых в анамнезе отмечались реакции гиперчувствительности к низкомолекулярным гепаринам.

Количество тромбоцитов следует определить перед началом лечения, в первый день лечения и через короткие промежутки времени в течение всего периода назначения гепарина, особенно между 6 и 14 днем после начала лечения. Внезапное снижение количества тромбоцитов требует немедленной отмены лекарственного средства, а также дальнейшего исследования с целью уточнения этиологии тромбоцитопении. При подозрении на гепарин тромбоцитопению типа I или II лечение гепарином следует прекратить. За исключением низкодозового режима ввода, перед началом терапии всегда следует проводить коагуляционные тесты.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

С большой осторожностью Гепарин назначают пациентам с заболеваниями, при которых увеличен риск возникновения кровотечений (например, при артериальной гипертензии). С осторожностью применяют во время менструаций.

При переходе с терапии гепарином на прием непрямых антикоагулянтов Гепарин отменяют только тогда, когда непрямые антикоагулянты обеспечивают увеличение протромбинового времени до терапевтических границ в течение не менее 2 дней подряд.

С целью предотвращения значительной гипокоагуляции нужно уменьшить дозу гепарина, не увеличивая интервалы между инъекциями.

Гепарин может вызвать развитие геморрагии у пациентов старше 60 лет (особенно у женщин) и у пациентов с нарушенными функциями почек.

Пациенты, чувствительные к белкам животного происхождения, могут быть чувствительными и к гепарину.

При подозрении на реакцию гиперчувствительности за несколько минут до введения полной дозы следует медленно внутривенно ввести разведенную пробную 1000 МЕ.

Особую осторожность следует соблюдать в течение 36 часов после родов.

У больных с артериальной гипертензией следует контролировать артериальное давление.

У пациентов с метаболическим ацидозом, повышенной концентрацией калия в крови или тем, кто применяет препараты калия, при применении гепарина рекомендуется часто контролировать уровень калия в крови, ввиду возросшей опасности развития гиперкалиемии.

Применение во время беременности и в период лактации

Риск неблагоприятных последствий для беременных женщин при применении гепарина колеблется от 10,4% до 21%. При нормальном течении беременности он составляет 3,6%. При применении гепарина риск летального исхода и преждевременных родов составляет 2,5% и 6,8% и схож с риском в естественной популяции. Последствия применения гепарина во время беременности могут включать в себя кровотечения, тромбоцитопению, остеопороз. Риск развития тромбоэмболических осложнений при беременности, минимизируемый при применении гепарина, более опасен для жизни, поэтому применение гепарина при беременности возможно, но только по строгим показаниям и под тщательным медицинским контролем. Гепарин не проникает в плаценту и побочное влияние на плод маловероятно.

Поскольку в состав ЛС входит бензиловый спирт, который проникает через плаценту, применение гепарина следует избегать при беременности.

Влияние на способность к управлению автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами.

Во время лечения не следует управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Дети

Препараты гепарина, содержащие бензиловый спирт противопоказаны детям до 2-х лет. Лекарственное средство применяют детям в соответствии с массой тела. Не применяют лекарственное средство у недоношенных детей или новорожденных. Возможно развитие токсических аллергических реакций и аллергических реакций у детей до 3 лет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Антикоагулянтное действие гепарина усиливается *дипиридомолом, гидроксихлорхиноном, ацетилсалициловой кислотой, декстраном, фенилбутазоном, ибупрофеном, индометацином, пробенецидом, варфарином* (повышается риск кровотечений), ослабляется – *сердечными гликозидами, тетрациклинами, антигистаминными препаратами, никотиновой кислотой, этакриновой кислотой.*

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НПВС, как и лекарственные средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов, например, аспирин следует использовать с осторожностью в связи с повышенным риском кровотечения. Следует избегать использования совместно с кеторолаком даже при низких дозах гепарина.

При одновременном приеме гепарина с антагонистами рецепторов ангиотензина II и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента возможно развитие гиперкалиемии.

На фоне внутривенного введения нитроглицерина возможно уменьшение антикоагулянтного эффекта гепарина.

Повышенный риск кровотечения возможен при применении совместно с гепарином антикоагулянтов: эпопростенола, клопидогрела, тиклопидина, стрептокиназы, дитиридамола, растворов декстрана или любых других препаратов, которые могут тормозить свертывание крови.

Некоторые цефалоспорины, например, цефаклор, цефаксим и цефтриаксон могут влиять на процесс коагуляции и увеличить риск кровотечения при одновременном применении с гепарином.

Никотин может частично ослаблять антикоагулянтный эффект гепарина. У курильщиков может потребоваться увеличение дозировки гепарина.

Несовместимость

Гепарин является несовместимым со множеством инъекционных препаратов (некоторые антибиотики, анальгетики и антигистаминные).

Несовместимы с гепарином:

Альтеплаза, амикацина сульфат, амиодарона гидрохлорид, ампициллин, апротинин, бензилпенициллин калиевая и натриевая соли, аминазин, ципрофлоксацин, цитрабин, декарбазин, даунорубицина гидрохлорид, диазепам, дексорубицина гидрохлорид, дроперидол, эритромицин, гентамицина сульфат, галоперидол, гиалорунидаза, гидрокортизона сукцинат натрия, канамицина сульфат, лабетолола гидрохлорид, метициллин, метотримепразин, нетилмицина сульфат, никардипина гидрохлорид, окситетрациклина гидрохлорид, петидин, полимиксина сульфат, прометазина гидрохлорид, стрептомицина сульфат, тобрамицина сульфат, трифлюпромазина гидрохлорид, ванкамицина гидрохлорид, винбластин сульфат, цефалотин, цисатракурия безилат.

Добутамин гидрохлорид и гепарин не следует смешивать и выполнять инфузию через одну капельную систему, т.к. это может вызвать образование осадка.

Гепарин и ретеплаза несовместимы в одном растворе. Если ретеплаза и гепарин будут вводиться через одну капельную систему, она должна быть тщательно промыта физиологическим раствором или 5% раствором глюкозы до и после введения ретеплазы.

Условия и срок хранения

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

Срок годности – 3 года.

Не использовать по истечении срока годности. Хранить в местах, недоступных для детей.

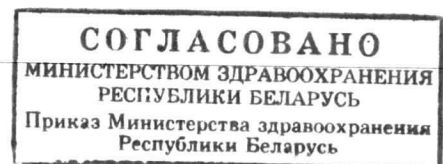
Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

По 5 мл в ампулах.

По 5 ампул вложенных во вкладыш из пленки поливинилхлоридной помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.



НД РБ

Информация о производителе

СОАО «Ферейн», Республика Беларусь, 220014, г. Минск, пер. С. Ковалевской, 52 а,
тел. + 375 17 213-16-37, +375 17 213-12-58; тел./факс + 375 17 222-92-18.

1802Б-2020

