

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**ГЕПАРИН**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Гепарин

**Международное непатентованное наименование:** гепарин натрия

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и подкожного введения

**Состав на 1 мл:**

*действующее вещество*

Гепарин натрия 5000 МЕ

*вспомогательные вещества:*

Бензиловый спирт 9 мг

Натрия хлорид 3,4 мг

Вода для инъекций до 1 мл

**Описание:** прозрачный от бесцветного до светло желтоватого или желтовато-коричневатого цвета раствор.

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

**Код АТХ:** В01АВ01

**Фармакологическое действие**

**Фармакодинамика**

Механизм действия гепарина натрия 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 П2/3 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 минут 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 часа. 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 тромбоз эмболии легочной артерии;
- профилактика и лечение тромбоз эмболических 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).

*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 (так как в состав препарата входит бензиловый спирт).

Беременность и период грудного вскармливания.

### **С осторожностью**

Пациентам с поливалентной аллергией в анамнезе (вт. 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;
- 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 послеродовый 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 при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано в связи с наличием в составе бензилового спирта. 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.

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 вводят подкожно, внутривенно (болосно или капельно).

Гепарин назначают 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 интрамукулярных гематом.

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 пальцами 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 определяют в зависимости от способа применения:

- при непрерывной внутривенной инфузии назначают по 1000-2000 МЕ/ч (24000- 48000 МЕ/сут), разводя гепарин 0,9% раствором натрия хлорида;
- 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.

*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 А ЧТВ 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 часа 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 часов.

При болюсном внутривенном введении гепарина натрия рекомендуется определить исходное АЧТВ, затем определять АЧТВ перед каждым



болусным 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:* гепарин натрия вводится внутривенно болюсно в дозе 70-100 МЕ/кг (если не планируется применение ингибиторов гликопротеиновых П2/Ша рецепторов) или в дозе 50-60 МЕ/кг (при совместном применении с ингибиторами гликопротеиновых П2/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 24-48 часов. Целевой уровень АЧТВ 50-70 сек или в 1,5-2,0 раза выше нормы; контроль АЧТВ через 3, 6, 12 и 24 ч после начала терапии.

*Профилактика тромбоэмболических осложнений после хирургических вмешательств с использованием 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.

*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 минут) 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 для 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 часа 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/сутки), дети в возрасте 4-12 месяцев – 25-30 МЕ/кг/ч (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 сек).

Продолжительность терапии зависит от показаний и способа применения. При внутривенном применении оптимальная длительность лечения составляет 7-10 дней, после чего терапию продолжают пероральными антикоагулянтами (рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты, начиная уже с 1 дня лечения гепарином натрия или с 5 по 7 день, а применение гепарина натрия прекратить на 4-5 день комбинированной терапии). При обширных тромбозах подвздошно-бедренных вен целесообразно проведение более длительных курсов лечения гепарином натрия.

#### *Пожилые пациенты*

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

#### **Побочное действие**

Частота развития побочных эффектов: часто (1-10 %), нечасто (0,1-1 %), редко (0,01-0,1 %), очень редко (менее 0,01 %), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

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

*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, 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 использовать другие препараты.

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

На фоне терапии гепарином натрия 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 концентрации глюкозы в крови и ложноположительный результат бромсульфалеинового теста).

Другие нежелательные явления:

*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 гепарина натрия), спонтанные переломы костей.

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

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

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

*Лабораторные показатели:* часто – обратимое у «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.

### **Передозировка**

*Симптомы:* признаки кровотечения.

*Лечение:* при небольших кровотечениях, вызванных передозировкой гепарина натрия, достаточно прекратить его применение.

При обширных кровотечениях избыток гепарина натрия нейтрализуют протамин 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, нетилмицина сульфата, опиоидов, окситетрациклина гидрохлорида, полимиксина В сульфата, промазина гидрохлорида, прометазина гидрохлорида, стрептомицина сульфата, сульфафуразола диэтанолamina, тетрациклина гидрохлорида, тобрамицина сульфата, цефалотина натрия, цефалоридина, ванкомицина гидрохлорида, винбластин сульфата, лабеталола 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), антикоагулянтами непрямого действия (варфарин, фенилин, синкумар), тромболитическими препаратами (альтеплаза, 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, 12 алкалоидами спорыньи, никотином, нитроглицерином, сердечными гликозидами, тироксином, тетрациклином и хинином. Гепарин натрия может уменьшать фармакологическое действие АКТГ, 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. раздел «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 тромбоемболической болезни или в случае развития тромбоемболических 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, тромбозах, тромбозах, инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, злокачественных новообразованиях, а также после хирургических

вмешательств. В таких ситуациях требуется более тщательный лабораторный мониторинг (контроль активированного частичного тромбопластинового времени).

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 I года следует использовать препараты гепарина натрия, не содержащие консервантов.

Хотя гепарин натрия не проникает через плацентарный барьер и не определяется в грудном молоке, при применении лекарственных препаратов, 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, АЧТВ и тромбиновое время).

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.

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 антитромбоцитарные 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 часов до операции и возобновляется через 6 часов после ее окончания.

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 применения гепарина натрия минимальна.

Изменения в коагулограмме имеют тенденцию к нормализации после отмены гепарина.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания**

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

#### **Форма выпуска**

Раствор для внутривенного и подкожного введения 5000 МЕ/мл.

По 5 мл препарата в ампулы из стекла первого гидролитического класса с кольцом или точкой излома.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ без покрытия.

Допускается упаковка без контурной ячейковой упаковки.

По 1 контурной ячейковой упаковке или по 5 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «Б-ФАРМ»,

143026, Россия, Московская обл., Одинцовский р-н, рабочий поселок Новоивановское, ул. Агрохимиков, стр. 2А.

Тел.: +7 (499) 145-59-99, тел. Горячей линии: +7 (926) 601-20-45.

e-mail: [inbox@b-pharm.ru](mailto:inbox@b-pharm.ru)

### **Производитель**

ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия.

**Юридический адрес:** 108819, г. Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1.

**Адрес места производства лекарственного препарата:**

г. Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита.

Генеральный директор

ООО «Б-Фарм»



Кульчицкий П.С.



МИНЗДРАВРОССИИ  
ЛП - 006580-171120  
СОГЛАСОВАНО

Прошито, пронумеровано и скреплено  
печатью 20

(двадцать) листа(ов)

Генеральный директор  
ООО «Б-ФАРМ»

Кульчицкий П.С.

