

Инструкция по медицинскому применению (информация для специалистов)

B. Braun Melsungen AG 34209 Melsungen, Germany

ГЕПАРИН-НАТРИЙ БРАУН (Heparin-Sodium Braun)

Регистрационный номер: П N012984/01 от 17.11.2006

Торговое название: Гепарин-натрий Браун

Международное непатентованное название: гепарин натрий

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и подкожного введения

Состав:

В одном флаконе (5 мл) содержится

Активное вещество:

Гепарин натрий 25 000 ME (5 000 ME/мл)

Вспомогательные вещества: спирт бензиловый, натрия хлорид, кислота хлористоводородная или натрия гидроксид, вода для инъекций

Описание: бесцветный или светло-желтый раствор

Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство прямого действия

Код АТХ: B01AB01

Фармакологические свойства:

Гепарин относится к группе среднимолекулярных гепаринов, замедляет образование фибрина, является физиологическим антикоагулянтом, потенцирующим способность антитромбина III ингибировать активированные факторы свертывания VIIa, Xa, XIa, XIIa, а в больших концентрациях - и активность тромбина. Особенно важной является способность ингибировать тромбин и активированный фактор X.

Гепарин не способен растворять тромб (не является фибринолитиком), но может уменьшить размеры тромба, приостанавливая его увеличение, и в этом случае часть тромба растворяется под действием фибринолитического фермента - плазмина. Угнетает активность гиалуронидазы, обладает гипотензивным действием. Снижает активность сурфактанта в легких, подавляет чрезмерный синтез альдостерона в коре надпочечников, связывает адреналин, модулирует реакцию яичников на гормональные стимулы, усиливает активность паратормона. В результате взаимодействия с ферментами может уменьшать активность тирозин-аминоксидазы, ксантиноксигеназы, ДНК-полимеразы и снижать активность миозина АТФазы, гиалуронидазы, РНК-полимеразы, пепсина.

У больных с ишемической болезнью сердца (в комбинации с атеросклерозом коронарных артерий) 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 эмболиях легочных сосудов и венозном тромбозе, а малых - для профилактики венозных тромбозов, в т.ч. после хирургических операций. Дефицит антитромбина III в плазме или в месте тромбоза может снизить антитромботический эффект гепарина.

Фармакокинетика

После внутривенного применения действие препарата наступает практически сразу, не позднее 10-15 минут, и длится недолго, лишь 4-6 часов. При подкожном применении действие препарата начинается медленно, Т_{сmax} - 4-6 ч, но длится 12 часов и больше. С белками плазмы связывается до 95% гепарина, объем распределения очень маленький - 0,06 л/кг (не покидает сосудистое русло из-за сильной связи с белками плазмы). Не проникает через плаценту и в грудное молоко. Интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы (клетками РЭС), концентрируется в печени и селезенке. Метаболизируется в печени с участием М-глюкуронилтрансферазы и тирозиназы, образуяся в результате метаболизма гепарина на более поздних этапах. Участие в метаболизме тромбоцитарного фактора 4 (антигепаринового фактора), а также связывание гепарина с системой макрофагов объясняет быструю

биологическую инактивацию и кратковременность действия. Десульфатированные молекулы под воздействием эндотелиоксидазы почек превращаются в низкомолекулярные фрагменты (Т_{1/2} - 1-6 ч (в среднем - 1,6 ч); увеличивается при ожирении, печеночной и/или почечной недостаточности; уменьшается при легочной эмболии, инфекциях, злокачественных опухолях. Выделяется почками, преимущественно, в виде неактивных метаболитов, и только при введении высоких доз возможно выделение (до 50%) в неизменном виде. Не выводится посредством гемодиализа.

Показания к применению

Тромбозы, тромбозы (профилактика и лечение), предупреждение свертывания крови (в сердечно-сосудистой хирургии), тромбозы коронарных сосудов, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, послеоперационный период у больных с тромбозами в анамнезе, торможение свертывания крови при экстракорпоральном кровообращении.

Противопоказания

Гиперчувствительность к гепарину, заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью (гемофилия, тромбоцитопения, васкулит и др.), кровотечение, аневризма сосудов головного мозга, расслаивающая аневризма аорты, геморрагический инсульт, антифосфолипидный синдром, травма (особенно черепно-мозговая), неконтролируемая артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, инфаркт печени, сопровождающийся варикозным расширением вен пищевода; менструальный период, угрожающий выкидыш, роды (в том числе недавние), недавно проведенные хирургические вмешательства на глазах, мозге, предстательной железе, печени и желчных путях, состояние после пункции спинного мозга, беременность, период лактации.

С осторожностью

Лицам, страдающим поливалентной аллергией (в том числе бронхиальная астма), артериальная гипертензия, стоматологические манипуляции, сахарный диабет, эндокардит, перикардит, активный туберкулез, лучевая терапия, печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 60 лет, особенно женщины).

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 ME 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 15 ME/кг массы тела в час;

- при подкожных внутривенных инъекциях назначают по 5 000-10 000 ME гепарина каждые 4-6 ч;

- при подкожном введении вводят каждые 12 ч по 15 000-20 000 ME или каждые 8 ч по 8 000-10 000 ME.

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

B. BRAUN

Пациентам, находящимся на экстракорпоральном кровообращении. Гепарин назначается в дозе 150-400 МЕ/кг массы тела или 1 500-2 000 МЕ/500 мл консервированной крови (цельная кровь, эритроцитарная масса). Пациентам, находящимся на диализе, коррекция дозы проводится по результатам коагулограммы.

Передозировка

Симптомы: признаки кровотечения.

Лечение: при малых кровотечениях, вызванных передозировкой гепарина, достаточно прекратить его применение. При обширных кровотечениях избыток гепарина нейтрализуют протамином сульфатом (1 мг протамин сульфата на 100 МЕ гепарина). Надо иметь в виду, что гепарин быстро выводится, и если протамин сульфат назначен через 30 минут после предыдущей дозы гепарина, нужно ввести только половину необходимой дозы: максимальная доза протамин сульфата составляет 50 мг. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Пероральные антикоагулянты (например, дикумарин и антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота, дипиридамола) должны быть отменены не менее чем за 5 дней перед любым хирургическим вмешательством, так как они могут усилить кровоточивость во время операции или в послеоперационном периоде.

Одновременное применение аскорбиновой кислоты, антигистаминных препаратов, дигиталиса или тетрациклинов может снижать действие гепарина. Декстран, фенилбутазон, индометацин, сульфинразол, пробенецид, внутривенное введение этикриновой кислоты, пенициллин и цитостатики могут потенцировать действие гепарина. Гепарин замедляет фенитоин, кинидин, пропранолол, бензодиазелины и билирубин в местах их связывания с белками. Обобщенное снижение эффективности происходит при одновременном применении трициклических антидепрессантов, т.к. они могут связываться с гепарином.

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

Побочные действия:

Кровотечение, кожные кровоизлияния, кровоизлияния в слизистые оболочки, кору надпочечников, а также гематомы в месте инъекции. Другие потенциальные побочные эффекты включают головную боль, тошноту, рвоту, боли в суставах, повышение артериального давления и эозинофилию. В редких случаях может отмечаться обратимый остеопороз и алопеция при длительном лечении.

Реакции гиперчувствительности: сыпь, крапивница, ринит, слезоточивость, некроз кожи в месте инъекции, бронхоспазм, лихорадка, анафилактический шок, коллапс, артериальная гипертензия.

В начале лечения гепарином иногда может отмечаться преходящая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в диапазоне от 80×10^9 л до 150×10^9 л. Обычно данная ситуация не приводит к развитию осложнений и лечение гепарином может быть продолжено. В редких случаях может отмечаться тяжелая иммунная тромбоцитопения (синдром образования белого тромба). Данное осложнение следует предполагать в случае снижения количества тромбоцитов ниже 80×10^9 л или более чем на 50 % от исходного уровня. У пациентов с тяжелой тромбоцитопенией может развиться коагулопатия потребления (истощение запасов фибриногена).

На фоне терапии гепарином могут наблюдаться изменения биохимических параметров крови (увеличение уровня трансаминаз, свободных жирных кислот и тироксина в плазме крови; голимая задержка калия в организме, а также снижение уровня холестерина). **ложное повышение уровня глюкозы крови и ошибка в результатах бромсульфаталинового теста;**

Особые указания

Лечение большими дозами рекомендуется проводить в условиях стационара. Контроль за количеством тромбоцитов следует проводить перед началом лечения, в первый день лечения и через короткие интервалы в течение всего периода назначения гепарина, особенно между 6 и 14 днем после начала лечения. Следует немедленно прекратить лечение при резком снижении числа тромбоцитов (см. «Побочные действия»).

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 антитромботические 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.

Хотя гепарин 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 часов 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. При использовании гепарина у больных с артериальной гипертензией следует постоянно контролировать артериальное давление.

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

Пациентам, которых переводят на пероральную антикоагуляционную терапию, назначение гепарина следует продолжать до тех пор, пока результаты время свертывания крови и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не будут находиться в терапевтическом диапазоне.

Внутримышечные инъекции должны быть исключены при назначении гепарина в лечебных целях. Следует также по возможности избегать пункционных биопсий, инфильтрационной и эпидуральной анестезии и диагностических лумбальных пункций. Если возникает массивное кровотечение, следует отменить гепарин и исследовать показатели коагулограммы. Если результаты анализа в пределах нормы, то вероятность развития данного кровотечения вследствие использования гепарина минимальна. Изменения в коагулограмме имеют тенденцию к нормализации после отмены гепарина.

Протамин сульфат является специфическим антитоксом гепарина. Один мг протамин сульфата нейтрализует 100 МЕ гепарина. Дозы протамин должны корректироваться в зависимости от результатов коагулограммы, так как избыточное количество этого препарата само по себе может спровоцировать кровотечение.

Вскрытый в стерильных условиях флакон может храниться до 14 дней после первого вскрытия (дата вскрытия указывается на этикетке).

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и подкожного введения 5000 МЕ/мл. По 5 мл во флаконах из гидролитического стекла класса 2, укупоренных резиновыми пробками красного цвета, опечатанными стерильной фольгой. По 10 флаконов с инструкциями по применению в картонной коробке.

Срок годности:

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения:

При температуре не выше 25°C в местах, недоступных для детей.

Условия отпуска из аптек:

Для использования только в стационарах.

Производитель:

Б. Браун Мельзунген АГ, Германия, произведено Б. Браун С.А., Испания, Пол. Лос Оливарес, E-23009, Йек

Представительство в России:

ООО «Б. Браун Медикал» 191040, Санкт-Петербург ул. Пушкинская, д. 10 Тел./факс: (812) 320-40-04

B | BRAUN

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen, Germany