

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ГЕПАРИН**  
**(HEPARIN)**

**Склад:**

*діюча речовина:* heparin;

1 мл містить 5 000 ОД гепарину натрію;

*допоміжні речовини:* хлоркрезол, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби.

Код АТС В01А В01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Профілактика та лікування тромбоемболічних захворювань та їх ускладнень (гострий коронарний синдром, тромбози та емболії магістральних вен та артерій, судин мозку, очей, перша фаза синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, постійна форма мерехтіння передсердь з емболізацією);
- для попередження післяопераційних венозних тромбозів та емболії легеневої артерії (в режимі низького дозування) у пацієнтів, які перенесли абдомінальні або торакальні хірургічні втручання, або у тих, хто через будь-які інші причини має ризик розвитку тромбоемболічної хвороби;
- для попередження згортання крові при лабораторних дослідженнях, діалізі, екстракорпоральному кровообігу, операціях на серці та судинах, прямому переливанні крові.

**Протипоказання.**

Застосування Гепарину протипоказано:

- при підвищеній чутливості до гепарину та/або хлоркрезолу;
- при тромбоцитопенії;
- при енцефаломаліяції;
- при вісцеральній карциномі;
- при тяжких захворюваннях підшлункової залози;
- при підозрі на гепариніндуковану імунну тромбоцитопенію;
- при кровотечах будь-якої локалізації (відкрита виразка шлунка, внутрішньочерепна кровотеча), за винятком геморагії, що виникла на ґрунті емболічного інфаркту легенів (кровохаркання) або нирок (гематурія);
- при гемофілії;
- при повторних кровотечах в анамнезі, незалежно від їх локалізації;
- при підвищеній проникності судин (наприклад, при хворобі Верльгофа);
- при неконтрольованій тяжкій артеріальній гіпертензії;
- при геморагічному інсульті;
- при тяжких порушеннях функцій печінки та/або нирок;
- при загрозовому аборті;
- пацієнтам, що вжили високі дози алкоголю.

Гепарин не можна застосовувати:

- у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій;
- при гострих і хронічних лейкозах;
- апластичних і гіпопластичних анеміях;
- при гострій аневризмі серця;
- під час проведення операцій на головному або спинному мозку, очному яблуці, вухах;
- після проведення хірургічних операцій на ділянках, де розвиток кровотечі є небезпечним для життя пацієнта;
- при бактеріальному ендокардиті, цукровому діабеті, туберкульозі легенів;
- при проведенні епідуральної анестезії під час пологів.

Пацієнтам, яким застосовують гепарин з лікувальною метою, при проведенні планових хірургічних операцій протипоказана провідникова анестезія, оскільки застосування гепарину у рідкісних випадках може викликати епідуральні або спинномозкові гематоми, в результаті чого може розвинутися тривалий або необоротний параліч.

### **Спосіб застосування та дози.**

Гепарин призначають у вигляді струминних або переривчастих внутрішньовенних або підшкірних ін'єкцій. Перед призначенням препарату потрібно визначити час згортання крові, тромбіновий та активований парціальний тромбoplastиновий час, кількість тромбоцитів.

Дорослим при гострому тромбозі лікування починають з внутрішньовенного введення 10000 - 15000 ОД Гепарину під контролем згортання венозної крові, тромбінового та активованого парціального тромбoplastинового часу. Після цього по 5000 - 10000 ОД Гепарину вводять внутрішньовенно кожні 4-6 годин. При цьому адекватною вважається доза Гепарину, при якій час згортання крові подовжується у 2,5-3 рази, а активований парціальний тромбoplastиновий час - у 1,5-2 рази.

Для профілактики гострого тромбозу Гепарин вводять підшкірно по 5000 ОД кожні 6-8 годин. При першій фазі синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) у дорослих Гепарин призначають підшкірно тривалий час у добовій дозі 2500-5000 ОД під контролем тромбінового часу. За 1-2 доби до відміни Гепарину добову дозу поступово знижують.

Під час операцій на відкритому серці з підключенням апарату екстракорпорального кровообігу пацієнтам вводять Гепарин у початковій дозі не менше 150 ОД на 1 кг маси тіла. Коли процедура триває менше 60 хв, призначають дозу 300 ОД/кг, а коли процедура триває більше 60 хв, призначають 400 ОД/кг.

З профілактичною метою Гепарин вводять підшкірно в дозі 5000 ОД за 2 години до операції, потім по 5000 ОД кожні 6-8 годин протягом 7 днів.

Дітям призначають Гепарин за такою схемою: початкова доза становить 50 ОД/кг (внутрішньовенна ін'єкція/інфузія), підтримуюча доза - 100 ОД/кг кожні 4 години. Середня добова доза для дітей становить 300 ОД/кг.

Немовлятам призначають від 2 до 10 ОД/кг/год внутрішньовенно (постійно або переривчасто). Підшкірно немовлятам Гепарин вводять у добовій дозі 200-300 ОД/кг, розподіляючи її на 4 - 6 ін'єкцій.

Як доповнення до стрептокінази Гепарин - по 5000 ОД 3 рази на добу або 10000 -12500 ОД 2 рази на добу може бути показаний при підвищеному ризику розвитку тромболітичних ускладнень у хворих:

- при повторному інфаркті міокарда;
- з постійною формою мерехтіння передсердь з емболізацією.

При гострому коронарному синдромі (нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда) спочатку струминно внутрішньовенно вводять 5000 ОД Гепарину, потім переходять на внутрішньовенне краплинне введення препарату зі швидкістю 1000 ОД/год. Швидкість інфузії необхідно підбирати таким чином, щоб протягом перших 2 - 3 дб підтримувати активований парціальний тромбoplastиновий час на рівні в 1,5-2 рази більшому, ніж його нормальне значення.

У всіх випадках при застосуванні Гепарину за 1 - 3 дні до його відміни призначають непрямі антикоагулянти.

### **Побічні реакції.**

Спричинені застосуванням препарату побічні реакції наведені далі згідно зі стандартною класифікацією систем організму MedDRA. У межах кожної системи органів побічні реакції поділені відповідно до частоти їх виникнення. Відповідно до конвенції CIOMS III, частота виникнення ПР оцінюється за наступними критеріями: дуже часті: понад 10%; часті: 1% – 10%; не часті: 0,1-1%; поодинокі: 0,01-0,1%; рідкісні: менше 0,01%.

До найбільш розповсюджених побічних реакцій належать крововиливи, підвищення рівня печінкових ферментів, оборотна тромбоцитопенія та різноманітні дерматологічні порушення. Також повідомлялося про поодинокі випадки генералізованих алергічних реакцій, некрозу шкіри та пріапізму.

*З боку системи крові:*

- часті:* тромбоцитопенія I типу;
- поодинокі:* тромбоцитопенія II типу;
- рідкісні:* епідуральні та спинномозкові гематоми.

*Психічні порушення:*

- рідкісні:* депресія.

*З боку ЦНС:*

*нечасті:* головний біль.

*З боку травного тракту:*

*поодинокі:* нудота, блювання, діарея.

*З боку гепатобілярної системи:*

*часті:* підвищення рівня печінкових трансаміназ (АЛТ і АСТ), лактатдегідрогенази, гамма-глутамілтрансферази та гіперліпідемія. Дані порушення є оборотними і зникають при відміні препарату.

*Дерматологічні порушення:*

*нечасті:* висипання (еритематозні, макулопапульозні та інші), кропив'янка, свербіж, свербіж і печіння в ділянці шкіри стоп;

*поодинокі:* некроз шкіри, мультиформна еритема, алопеція.

*З боку опорно-рухового апарату:*

*нечасті:* остеопороз;

*поодинокі:* демінералізація кісток.

*З боку статевої системи:*

*рідкісні:* пріапізм.

*З боку імунної системи:*

*поодинокі:* шкірні висипання, кон'юнктивіт, слъзотеча, риніт, бронхоспазм, астма, тахіпное, ціаноз, кропив'янка;

*рідкісні:* алергічний ангіоспазм у кінцівках, анафілактоїдні реакції, анафілактичний шок.

*З боку ендокринної системи та метаболізму:*

*поодинокі:* гіпоальдостеронізм, гіперкаліємія, підвищення рівня тироксину;

*рідкісні:* зниження рівня холестерину, підвищення рівня глюкози в крові.

*З боку серцево-судинної системи:*

*часті:* крововиливи та гематоми у будь-якому органі чи системі органів (підшкірні, внутрішньом'язові, заочеревинні, носові, внутрішньокишкові, шлункові, маткові та ін.).

*Реакції у місці введення:*

*часті:* подразнення, виразки, болючість, крововиливи, гематоми та атрофія у місцях ін'єкції.

*Інші:*

*часті:* нежить, гарячка.

Внаслідок тромбоцитопенії можуть з'являтися некрози шкіри й тромбози в артеріях («білий тромб»), які супроводжуються рецидивом венозних тромбоемболій, розвитком гангрени, інфаркту міокарда, інсульту і навіть смерті. При появі тяжкої тромбоцитопенії (зниження кількості тромбоцитів у 2 рази від початкового числа або нижче 100000) необхідно припинити застосування гепарину.

**Передозування.** При передозуванні можливо виникнення кровотеч.

**Лікування:** При незначних кровотечах може бути достатнім зменшення дози препарату або тимчасове припинення його введення. При значних кровотечах терміново відмінюють введення Гепарину та призначають антидот – 1% розчин протаміну сульфату (вводять повільно внутрішньовенно) із розрахунку, що 1 мг протаміну сульфату нейтралізує 85 ОД Гепарину.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Гепарин не протипоказаний при вагітності. Гепарин не проникає через плаценту. Гепарин не виділяється у молоко матері. Доцільність застосування препарату вирішується індивідуально з урахуванням співвідношення користь для матері/ризик для плода.

**Діти.** Препарат застосовують дітям відповідно до маси їх тіла.

**Особливості застосування.**

Гепарин не призначений для внутрішньом'язового введення. Слід також по можливості уникати біопсій, епідуральних анестезій та діагностичних люмбальних пункцій.

З обережністю варто застосовувати Гепарин пацієнтам, у яких в анамнезі відмічалися реакції гіперчутливості до низькомолекулярних гепаринів.

Кількість тромбоцитів слід визначити перед початком лікування, в перший день лікування і через короткі проміжки часу протягом всього періоду призначення гепарину, особливо між 6 і 14 днем після початку лікування. Раптове зниження кількості тромбоцитів потребує негайної відміни препарату, а також подальшого дослідження з метою уточнення етіології тромбоцитопенії. При підозрі на гепариніндуковану тромбоцитопенію типу I або II лікування гепарином слід припинити.

За виключенням низькодозового режиму введення, перед початком терапії завжди слід проводити коагуляційні тести.

З великою обережністю Гепарин призначають пацієнтам із захворюваннями, під час яких збільшений ризик виникнення кровотеч (наприклад, при артеріальній гіпертензії).

З обережністю застосовують під час менструацій.

При переході з терапії Гепарином на прийом непрямих антикоагулянтів Гепарин відміняють тільки тоді, коли непрямі антикоагулянти забезпечують збільшення протромбінового часу до терапевтичних меж протягом не менше 2 днів поспіль.

З метою запобігання значній гіпокоагуляції потрібно зменшити дозу Гепарину, не збільшуючи інтервалів між ін'єкціями.

Гепарин може спричинити розвиток геморагії у пацієнтів старше 60 років (особливо у жінок) та в пацієнтів з порушеними функціями нирок.

Пацієнти, чутливі до білків тваринного походження, можуть бути чутливими до Гепарину.

При підозрі на реакцію гіперчутливості за декілька хвилин до введення повної дози слід повільно внутрішньовенно ввести розведену пробну 1000 МО.

Особливої обережності слід дотримуватися протягом 36 год після пологів.

У хворих з артеріальною гіпертензією слід контролювати артеріальний тиск.

У пацієнтів з метаболічним ацидозом, підвищеною концентрацією калію в крові або тим, хто застосовує препарати калію, під час застосування Гепарину рекомендується часто контролювати рівень калію в крові, зважаючи на збільшену небезпеку розвитку гіперкаліємії.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Не впливає.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Антикоагулянти прямої та непрямої дії посилюють дію Гепарину.

Антигістамінні препарати та препарати групи дигіталісу, тетрацикліни, антигістамінні засоби, аскорбінова кислота, нікотин, нітрогліцерин, кортикостероїди, тироксин зменшують антикоагулянтну дію препарату.

Засоби, що зменшують агрегацію тромбоцитів (ацетилсаліцилова кислота, декстран, фенілбутазон, індометацин, сульфінперазон, пробенецид, цефалоспорини, кеторолак, епопростинол, клопідогрель, тиклопідин, стрептокіназа, ібупрофен, метиндол, дипіридамом, гідроксихлорохін, фібринолітики, внутрішньовенне введення пеніцилінів, етакринової кислоти, цитостатиків та ін.) – при одночасній терапії з Гепарином можуть спричинювати крововиливи, тому повинні застосовуватися дуже обережно.

Лужні лікарські засоби, енаприлат, трициклічні антидепресанти – при одночасному застосуванні дані препарати можуть зв'язуватися з гепарином, що призводить до взаємного зниження ефективності.

Фенітоїн, хінідин, пропранолол, бенходіазепіни та білірубін – гепарин може витіснити дані препарати з місць зв'язування з білками плазми.

Інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II – можливий розвиток гіперкаліємії.

Алкоголь – одночасне вживання спиртних напоїв може значно підвищити ризик розвитку кровотеч.

Небезпека також підвищується при одночасному застосуванні Гепарину з ульцерогенними, імунодепресивними та тромболітичними препаратами.

Вплив на результати лабораторних досліджень. Хибне збільшення рівня загального тироксину і трийодтироніну. Хибнопозитивний метаболічний ацидоз та гіпокальціємія (у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі). Пригнічення хромогенних лізат тестів на виявлення ендотоксинів. Гепарин може впливати на визначення аміноглікозидів за допомогою імуноферментного аналізу.

### **Фармакологічні властивості.**

#### ***Фармакодинаміка.***

Гепарин - кислий мукополісахарид, відносна молекулярна маса якого становить близько 16000 дальтон.

Гепарин – антикоагулянт прямої дії. У розчині гепарин має негативний заряд, що сприяє його взаємодії з білками, які беруть участь у процесі згортання крові. Гепарин зв'язується з антитромбіном III (кофактор гепарину) й інгібує процес згортання крові шляхом інактивації факторів V, VII, IX, X. При цьому нейтралізується низка факторів, які активують згортання крові (калікреїн, IXa, Xa, XIa, XIIa), порушується перехід протромбіну в тромбін. Коли процес тромбоутворення вже почався, великі кількості гепарину можуть гальмувати подальшу коагуляцію шляхом інактивації тромбіну і гальмування перетворення фібриногену у фібрин. Гепарин також попереджає утворення стабільних фібринових згустків шляхом гальмування активації фібринстабілізуючого фактора. При парентеральному введенні гепарин уповільнює згортання крові, активує процес фібринолізу, пригнічує активність деяких ензимів (гіалуронідази, фосфатази, трипсину), уповільнюючи дію простагліцину на агрегацію тромбоцитів, спричинену дією аденозиндифосфату. Активуючи ліпопротеїнову ліпазу, гепарин незначно знижує рівень ліпідів і холестерину в крові.

#### *Фармакокінетика.*

*Розподіл.* Антикоагулянтна дія гепарину розвивається відразу ж після внутрішньовенного введення та зберігається протягом 4 -5 годин. При підшкірному введенні антикоагулянтний ефект розвивається через 40 - 60 хв і продовжується 8-12 год. Пікові плазмові рівні гепарину натрію досягаються через 2-4 години після підшкірної ін'єкції, хоча бувають суттєві індивідуальні варіації. Гепарин не проникає крізь плаценту, не потрапляє в грудне молоко.

*Метаболізм.* Гепарин біотрансформується в печінці гепариназою та в ретикуло-ендотеліальній системі.

Період біологічного напіврозпаду становить 1,32 -1,72 години.

*Виведення.* кскретується переважно із сечою. Період напіввиведення з плазми становить 30 - 60 хв.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** безбарвна або світло-жовтого кольору прозора рідина, без сторонніх частинок.

#### **Несумісність.**

У зв'язку з можливою преципітацією активних речовин гепарин не повинен змішуватися з іншими лікарськими засобами.

Гепарин утворює нерозчинні комплекси з пеніциліном, тетрацикліном, еритроміцином, гентаміцином, канаміцином, колістином, новобіоцином, ванкоміцином, хлордіазепоксидом, хлорпромазином, гідроксизиним, прохлорпромазином, гідроксукцинатом гідрокортизону, а також морфіном і його похідними. Ці препарати не можна додавати до інфузійних розчинів, що містять Гепарин.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у сухому, захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 0С.

**Упаковка** Флакони по 5 мл (5 000 ОД/мл), по 1 флакону безіндивідуальної пачки або по 5 флаконів у картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ "Фарма Лайф".

**Місцезнаходження.** Україна, м. Львів, вул. Д. Апостола, 2.