

## **Состав**

*Действующее вещество:* эноксапарин натрия.

1 мл раствора содержит: 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 40 мг.

*Вспомогательное вещество:* вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антитромботические средства. Группа гепарина. Эноксапарины. Код АТХ В01А В05.

## **Фармакодинамика**

Эноксапарин – это низкомолекулярный гепарин (НМГ), в котором разделены антитромботическая и антикоагулянтная активности стандартного гепарина.

Он имеет более высокую анти-Ха активность, чем анти-IIa, и антитромбиновую активность (для эноксапарина соотношение составляет 3,6).

При применении в профилактических дозах эноксапарин не имеет значительного влияния на аЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время).

При применении лечебных доз препарата аЧТВ может быть пролонгировано и в 1,5-2,2 раза превышать контрольное время максимальной активности. Эта пролонгация отображает остаточную антитромбиновую активность.

*Лечение острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST в комбинации с тромболитическим средством у больных, которым проводится последующая коронарная ангиопластика, а также у больных, которым эта процедура не проводится*

В масштабном многоцентровом клиническом исследовании 20479 больных с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST после того, как они получили фибринолитическую терапию, были рандомизированы на группы для получения или эноксапарина в виде болюсной внутривенной инъекции 3000 анти-Ха МЕ, следом за которой немедленно подкожно вводили дозу 100 анти-Ха МЕ/кг, потом проводились подкожные инъекции по 100 анти-Ха МЕ/кг каждые 12 часов, или для введения внутривенного нефракционированного гепарина в виде болюсной инъекции 60 МЕ/кг (максимум 4000 МЕ/кг) с последующей постоянной инфузией в дозе, которая была скорректирована в зависимости от показателя активированного частичного тромбопластинового времени.

Подкожные инъекции эноксапарина проводились до выписки из стационара или не более 8 дней (в 75 % случаев – не менее 6 дней). Половине больных, которые получали гепарин, препарат вводили не менее 48 часов (в 89,5 % случаев  $\geq$  36 часов). Все больные также получали ацетилсалициловую кислоту на протяжении не менее 30 дней. Дозу эноксапарина для больных в возрасте  $\geq$  75 лет откорректировали: 0,75 мг/кг (75 анти-Ха МЕ/кг) в виде подкожной инъекции каждые 12 часов без начальной болюсной внутривенной инъекции.

В ходе исследования 4716 (23 %) больным была проведена коронарная ангиопластика на фоне антитромботической терапии с применением замаскированных исследуемых препаратов. Больные не получали дополнительные дозы, если с момента последней подкожной инъекции эноксапарина до раздувания баллона прошло менее 8 часов, или же получали болюсную внутривенную инъекцию эноксапарина в дозе 0,3 мг/кг (30 анти-Ха МЕ/кг), если с момента последней подкожной инъекции эноксапарина до раздувания баллона прошло более 8 часов.

Эноксапарин позволил значительно снизить частоту событий, которые соответствуют первичным конечным точкам (комбинированная конечная точка, которая включает в себя рецидив инфаркта миокарда и летальность по любой причине, которые имели место на протяжении 30-дневного периода наблюдения после включения в исследование: 9,9 % в группе эноксапарина по сравнению с 12 % в группе нефракционированного гепарина (снижение относительного риска – 17 % ( $p < 0,001$ )). Частота рецидива инфаркта миокарда была значительно ниже в группе эноксапарина (3,4 % по сравнению с 5 %,  $p < 0,001$ , снижение относительного риска – 31 %). Летальность была ниже в группе эноксапарина, однако разница между группами не была статистически достоверной (6,9 % по сравнению с 7,5 %,  $p=0,11$ ).

Преимущество эноксапарина с точки зрения показателя первичной конечной точки было безоговорочным независимо от подгруппы (возраст, пол, локализация инфаркта миокарда, диабет или инфаркт миокарда в анамнезе, тип назначенного тромболитика и промежуток времени между появлением первых клинических признаков и началом лечения).

Эноксапарин продемонстрировал значительное преимущество по сравнению с нефракционированным гепарином с точки зрения первичного критерия эффективности как у больных, которые перенесли коронарную ангиопластику в 30-дневный период после включения в исследование (10,8 % по сравнению с 13,9 %, 23 % снижение относительного риска), так и у больных, которым коронарная ангиопластика не проводилась (9,7 % по сравнению с 11,4 %, 15 % снижение относительного риска).

Частота возникновения массивных кровотечений до 30-го дня была достоверно выше в группе эноксапарина (2,1 %) по сравнению с группой гепарина (1,4 %). Частота желудочно-кишечных кровотечений была выше в группе эноксапарина (0,5 %), чем в группе гепарина (0,1 %), в то время как частота внутричерепных кровоизлияний в обеих группах была одинаковой (0,8 % в случае эноксапарина по сравнению с 0,7 % в случае гепарина).

Анализ комбинированных критериев, с помощью которых определяли клиническую пользу, показал статистически значимое преимущество ( $p < 0,0001$ ) эноксапарина над нефракционированным гепарином: снижение относительного риска на 14 % в пользу эноксапарина (11 % по сравнению с 12,8 %) для комбинированных критериев, которые включали летальный исход, рецидив инфаркта миокарда и тяжелое кровотечение (критерии TIMI) до 30-го дня, и 17 % (10,1 % в сравнении с 12,2 %) для комбинированных критериев, которые включали летальный исход, рецидив инфаркта миокарда и внутричерепное кровоизлияние до 30-го дня.

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетические параметры препарата оцениваются по изменениям анти-Ха и анти-IIa активности в плазме крови во времени в рекомендованных диапазонах доз.

Биодоступность. При подкожном введении эноксапарин всасывается быстро и практически полностью (почти на 100 %). Максимальная активность в плазме наблюдается в период между 3-им и 4-ым часами после введения.

Эта максимальная активность (выраженная в анти-Ха МЕ) составляет  $0,18 \pm 0,04$  (после введения 2000 анти-Ха МЕ),  $0,43 \pm 0,11$  (после введения 4000 анти-Ха МЕ) и  $1,01 \pm 0,14$  (после введения 10000 анти-Ха МЕ).

Внутривенная инъекция 30 мг (0,3 мл; 3000 анти-Ха МЕ) с дальнейшими подкожными инъекциями по 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) каждые 12 часов приводит к достижению первого максимального уровня концентрации антифактора Ха, который составляет 1,16 МЕ/мл ( $n=16$ ), и среднего показателя площади под фармакокинетической кривой, что соответствует 88 % равновесного уровня. Равновесное состояние достигается на второй день лечения.

В рекомендованном диапазоне доз фармакокинетика эноксапарина является линейной. Отличия в показателях у отдельного пациента и между пациентами довольно незначительные. После повторного подкожного введения здоровым добровольцам 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха МЕ) один раз в сутки равновесное

состояние было достигнуто на 2 день, при этом средняя активность эноксапарина была почти на 15 % выше, чем та, что наблюдалась при однократном введении. Стабильные уровни активности эноксапарина довольно прогнозируемы при введении однократных доз.

После повторного подкожного введения 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) два раза в сутки равновесное состояние было достигнуто в период между 3-им и 4-ым днем, при этом средняя AUC была на 65 % выше, чем наблюдавшаяся при однократном введении, а максимальная и минимальная анти-Ха активность составляла 1,2 и 0,52 анти-Ха МЕ/мл соответственно. В соответствии с показателями фармакокинетики эноксапарина натрия эту разницу в достижении равновесного состояния можно ожидать также и для терапевтического диапазона доз.

Анти-Ха активность в плазме после подкожного введения почти в 10 раз ниже, чем анти-IIa активность. Средняя максимальная анти-Ха активность наблюдается приблизительно через 3–4 часа после подкожной инъекции, достигая 0,13 анти-Ха МЕ/мл после повторного введения дозы 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) два раза в сутки.

Распределение. Объем распределения эноксапарина натрия по анти-Ха активности составляет приблизительно 5 л и почти отвечает объему циркулирующей крови.

Метаболизм. Метаболизм эноксапарина происходит преимущественно в печени (путем десульфатизации и деполимеризации).

Выведение. После подкожной инъекции период полувыведения по анти-Ха активности у низкомолекулярных гепаринов является более длительным по сравнению с этим показателем у нефракционированных гепаринов.

Элиминация эноксапарина – монофазная, при этом период полувыведения составляет приблизительно 4 часа после однократного подкожного введения и почти 7 часов при введении повторных доз. Для низкомолекулярных гепаринов

характерен более быстрый спад анти-IIa активности в плазме крови по сравнению с анти-Xa активностью.

Эноксапарин и его метаболиты выводятся с мочой (ненасыщенный механизм), а также с желчью.

Почечный клиренс веществ с анти-Xa активностью составляет 10 % введенной дозы, а общая почечная экскреция активных и неактивных метаболитов – 40 % дозы.

### Группы повышенного риска

*Пациенты пожилого возраста.* Поскольку в этой возрастной категории наблюдается физиологическое снижение функции почек, то элиминация более медленная. Это не влияет на дозирование или на режим введения при профилактическом лечении.

У пациентов старше 75 лет очень важно систематически контролировать функцию почек с помощью формулы Кокрофта перед началом лечения препаратами НМГ.

*Пациенты с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 30 мл/мин).* В отдельных случаях может быть полезным проведение мониторинга анти-Xa активности с целью исключения возможности передозировки, если эноксапарин применять в лечебных дозах.

### **Показания**

- профилактика венозной тромбоэмболии при хирургических вмешательствах, которые сопровождаются умеренным и высоким тромбогенным риском;
- профилактика тромбоза глубоких вен у пациентов, находящихся на постельном режиме в связи с острыми терапевтическими заболеваниями: сердечная недостаточность III или IV класса по классификации NYHA,

острая дыхательная недостаточность, острое инфекционное или ревматическое заболевание, при наличии по крайней мере еще одного фактора риска венозной тромбоэмболии;

- профилактика тромбообразования в экстракорпоральном контуре кровообращения во время проведения гемодиализа (процедура в среднем длится приблизительно до 4 часов);
- лечение диагностированного тромбоза глубоких вен, который сопровождается или не сопровождается тромбоэмболией легочной артерии и не имеет тяжелых клинических симптомов, за исключением тромбоэмболии легочной артерии, которая требует лечения тромболитическим средством или хирургического вмешательства;
- лечение нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда без зубца Q в комбинации с ацетилсалициловой кислотой;
- лечение острого инфаркта миокарда с подъёмом/элевацией сегмента ST в комбинации с тромболитическим средством у больных, которым возможно дальнейшее применение коронарной ангиопластики, а также у больных, которым данная процедура не проводится.

## **Противопоказания**

Для доз 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 20 мг;

4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 40 мг;

6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 60 мг;

8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 80 мг;

*Это лекарственное средство в целом не рекомендуется в таких случаях:*

- повышенная чувствительность к эноксапарину, гепарину или его производным, в том числе других низкомолекулярных гепаринов;
- наличие в анамнезе тяжелой гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) типа II, которая была вызвана нефракционным гепарином или низкомолекулярным гепарином (см. раздел «Особенности применения»);

- кровотечение или склонность к кровотечению, связанная с нарушением гемостаза (возможным исключением из этого противопоказания может быть диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, если оно не связано с гепаринотерапией (см. раздел «Особенности применения»);
- органические поражения, которые могут вызвать кровотечение;
- активное клинически значимое кровотечение.

Кроме того, этот препарат обычно не рекомендуется назначать в профилактических дозах пациентам в возрасте от 65 лет в сочетании со следующими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»):

1. Ацетилсалициловая кислота в обезболивающих, жаропонижающих и противовоспалительных дозах.
2. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (системное применение).
3. Декстран 40 (парентеральное применение).

Для доз 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 20 мг;

4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 40 мг;

Это лекарственное средство обычно не рекомендуется применять:

- пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта, 30 мл/мин, см. раздел «Особенности применения»);
- в течение первых 24 часов после внутримозгового кровоизлияния.

Из-за отсутствия соответствующих данных препарат не применяют пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта, 30 мл/мин), за исключением пациентов, находящихся на диализе. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью следует назначать нефракционированный гепарин. Для проведения расчета по формуле Кокрофта необходимо иметь данные последнего измерения массы тела больного (см.



раздел «Особенности применения»).

Спинальную или эпидуральную анестезию не следует ни в коем случае применять пациентам, которые находятся на лечении низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

Пациентам, получающим гепарин для лечения, а не для профилактики, противопоказана местная анестезия при плановых хирургических вмешательствах.

Не рекомендуется применять этот препарат в таких случаях:

- при остром обширном ишемическом инсульте головного мозга с потерей сознания или без. Если инсульт вызван эмболией, в первые 72 часа после инсульта эноксапарин применять нельзя. На сегодняшний день не определена эффективность лечебных доз НМГ, независимо от причины, обширности поражения или тяжести клинических проявлений инфаркта головного мозга;
- при остром инфекционном эндокардите (кроме некоторых заболеваний сердца, вызванных эмболией);
- при почечной недостаточности легкой или умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 30–60 мл/мин).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Определенные лекарственные средства или терапевтические классы препаратов могут способствовать развитию гиперкалиемии: соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарины (низкомолекулярный или нефракционный), циклоспорин, такролимус и триметоприм.

Развитие гиперкалиемии может зависеть от того, имеет ли пациент связанные с ней факторы риска. Риск возникновения гиперкалиемии возрастает, если вышеуказанные лекарственные средства применять одновременно.

## Пациенты пожилого возраста (от 65 лет)

### *Нежелательные комбинации:*

- с ацетилсалициловой кислотой в обезболивающих, жаропонижающих и противовоспалительных дозах (и по аналогии другие салицилаты). Увеличивается риск кровотечения (угнетение функции тромбоцитов и поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта под действием салицилатов). Следует применять жаропонижающие обезболивающие средства, не относящиеся к салицилатам (например парацетамол);
- с НПВП, включая кеторолак (системное применение). Увеличивается риск кровотечения (угнетение функции тромбоцитов и поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта под действием НПВП). Если невозможно избежать одновременного применения, следует проводить тщательный клинический надзор;
- с декстраном 40 (парентеральное применение). Повышенный риск развития кровотечения (угнетение декстраном 40 функции тромбоцитов);
- с другими тромболитиками (например, альтеплазой, ретеплазой, стрептокиназой, тенектеплазой, урокиназой) и антикоагулянтами.

### Комбинации, требующие принятия предупредительных мер

С пероральными антикоагулянтами. Усиление антикоагулянтного эффекта. При замене гепарина пероральным антикоагулянтом следует усилить клиническое наблюдение.

### Комбинации, которые следует учитывать

С ингибиторами агрегации тромбоцитов (кроме ацетилсалициловой кислоты в обезболивающих, жаропонижающих и противовоспалительных дозах), такими как абсиксимаб, ацетилсалициловая кислота в антиагрегантных дозах при кардиологических и неврологических показаниях, берапрост, клопидогрел, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан: увеличивается риск кровотечения.

С осторожностью следует применять эноксапарин натрия с системными кортикостероидами.

### Пациенты в возрасте до 65 лет

*Комбинации, которые следует учитывать.* Комбинированное применение препаратов, влияющих на гемостаз, может увеличить риск возникновения кровотечения. Поэтому, независимо от возраста пациентов, следует учитывать (а следовательно, проводить длительное клиническое наблюдение и, возможно, лабораторное обследование) эффекты, возникающие при одновременном применении НМГ в профилактических дозах с такими лекарственными средствами: пероральные антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов (абсиксимаб, НПВП, ацетилсалициловая кислота в любых дозах, клопидогрел, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан) и тромболитические препараты.

### **Особенности применения**

*Препарат не разрешается вводить внутримышечно.*

Хотя концентрации различных НМГ определяются в международных единицах (МЕ) анти-Ха активности, их эффективность зависит не только от их анти-Ха активности. Опасно заменять один режим дозирования НМГ на другой или на другой синтетический полисахарид, поскольку каждый режим был обоснован специфическими клиническими исследованиями. Следовательно, при применении каждого препарата следует соблюдать особую осторожность и выполнять специальные инструкции по применению.

### *Меры предосторожности при применении*

Риск возникновения кровотечения. Необходимо соблюдать рекомендованный режим дозирования (дозы и продолжительность лечения). Невыполнение этих рекомендаций может привести к развитию кровотечения, в частности у пациентов из групп повышенного риска (пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью).

Случаи тяжелых кровотечений были зарегистрированы у пациентов пожилого возраста, в том числе из-за снижения функции почек, возникающего с возрастом; у пациентов с почечной недостаточностью; у пациентов с массой тела ниже 40 кг; при лечении, продолжительность которого превысила рекомендуемую среднюю продолжительность 10 суток; при несоблюдении терапевтических рекомендаций (в частности касающихся продолжительности лечения и коррекции дозы в соответствии с массой тела при лечении); при одновременном применении с препаратами, которые повышают риск развития кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В любом случае пациенты пожилого возраста и/или пациенты с почечной недостаточностью, а также пациенты, лечение которых длится более 10 суток, должны находиться под специальным наблюдением.

В отдельных случаях количественное определение анти-Ха активности может быть полезным для выявления накопления препарата (см. раздел «Особенности применения»).

Риск ГИТ. Всегда следует предполагать возможность развития ГИТ и срочно определять уровень тромбоцитов (см. раздел «Особенности применения») при развитии у пациента, который получает НМГ (в лечебных или профилактических дозах) следующих тромботических осложнений:

- обострение тромбоза, лечение которого проводится;
- флебит;
- легочный эмболизм;
- острая ишемия нижних конечностей;
- инфаркт миокарда или ишемический инсульт.

#### Механические протезы клапанов сердца

Применение эноксапарина для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с механическими протезами клапанов сердца отдельно не изучалось. Однако несколько отдельных случаев тромбоза было

зарегистрировано у пациентов с механическими протезами клапанов сердца, которые получали эноксапарин для профилактики тромбоэмболических осложнений.

*Беременность.* В клиническом исследовании с участием беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца, которые получали эноксапарин в дозе 100 анти-Ха МЕ эноксапарина/кг два раза в сутки для уменьшения риска тромбоэмболических осложнений, у двух из восьми беременных развился тромбоз, повлекший обструкцию клапана, которая привела к гибели женщины и плода. Отдельные случаи тромбоза механического клапана сердца у беременных женщин, получавших эноксапарин для профилактики тромбоэмболических осложнений, были также зарегистрированы во время послерегистрационного надзора за препаратом. Таким образом, у таких пациентов риск тромбоэмболических осложнений повышен.

### Медицинская профилактика

Профилактическое лечение оправдано в случае острой инфекции или ревматического заболевания, только если присутствуют хотя бы один из следующих факторов риска венозной тромбоэмболии:

- возраст старше 75 лет;
- заболевания раком;
- венозная тромбоэмболия в анамнезе;
- ожирение;
- лечение гормонами;
- сердечная недостаточность;
- хроническая дыхательная недостаточность.

Очень ограничен опыт применения в целях профилактики пациентам старше 80 лет с массой тела менее 40 кг.

### Предостережения при применении

*Кровотечение.* Как и в случае применения других антикоагулянтов, возможно возникновение кровотечения (см. раздел «Побочные реакции»). При развитии кровотечения следует исследовать его причину и назначить соответствующее лечение.

*Функция почек.* Перед началом лечения НМГ следует оценить функцию почек, в частности у пациентов в возрасте от 75 лет, путем определения клиренса креатинина (КК) по формуле Кокрофта, используя данные последнего измерения массы тела:

- для пациентов мужского пола:  $КК = (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / (0,814 \times \text{креатинин в сыворотке крови})$ , где возраст выражен в годах, масса тела - в килограммах, а креатинин в сыворотке - в мкмоль/л;
- для женщин эту формулу корректируют путем умножения результата на 0,85.

Если сывороточный креатинин выражен в мг/мл, значение показателя следует умножить на коэффициент 8,8.

Применение НМГ в лечебных дозах противопоказано пациентам с диагностированной тяжелой почечной недостаточностью (КК – примерно 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»).

*Пациенты с ожирением.* Пациенты с ожирением имеют повышенный риск возникновения тромбозов. Безопасность и эффективность профилактических доз для пациентов с ожирением (индекс массы тела  $> 30 \text{ кг/м}^2$ ) не были полностью определены и нет рекомендаций по коррекции дозы для этих пациентов. Эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением относительно признаков и симптомов тромбозов.

### Лабораторные показатели

*Контроль уровня тромбоцитов у пациентов, применяющих НМГ и имеют риск ГИТ (например ГИТ II типа)*

НМГ могут привести к развитию ГИТ II типа - серьезной иммуноопосредованной тромбоцитопении, которая может привести к артериальным или венозным тромбоэмболическим событиям, которые могут быть опасными для жизни или ухудшать функциональный прогноз для пациентов (см. раздел «Побочные реакции»). Для своевременного выявления ГИТ у пациентов необходимо осуществлять соответствующий надзор.

*Пациенты, перенесшие оперативное вмешательство или недавно получившие травму (в течение 3 месяцев)*

Независимо от того, назначают с целью лечения или профилактики, во всех пациентов необходимо систематически проводить лабораторные исследования, поскольку частота ГИТ составляет  $> 0,1 \%$  или даже  $> 1 \%$  в хирургии и травматологии. Эти исследования должны включать определение количества тромбоцитов:

- перед назначением НМГ или не позднее чем через 24 часа после начала терапии препаратом;
- потом дважды в неделю в течение одного месяца (период максимального риска);
- в дальнейшем в случае длительного лечения – один раз в неделю до прекращения лечения.

*Пациенты с другими состояниями, отличными от оперативного вмешательства или недавней травмы (в течение 3 месяцев)*

Независимо от того, назначают препарат с целью лечения или профилактики, необходимы систематические лабораторные исследования в соответствии с теми же принципами, которые применяются в хирургии и травматологии (см. выше), у пациентов:

- ранее получавших нефракционированный гепарин (НФГ) или НМГ в последние 6 месяцев, учитывая, что частота ГИТ составляет  $> 0,1 \%$  или даже  $> 1 \%$ ;
- имеющих значимые сопутствующие заболевания, учитывая потенциальную тяжесть ГИТ у таких пациентов.

В других случаях, учитывая более низкую частоту развития ГИТ (< 0,1 %), мониторинг количества тромбоцитов может быть ограничен следующими мерами:

- одноразовый контроль количества тромбоцитов в начале лечения или не позднее чем через 24 часа после начала лечения;
- контроль количества тромбоцитов при наличии клинических симптомов, указывающих на ГИТ (любой новый эпизод артериальной и/или венозной тромбоэмболии, любое болезненное поражение кожи в месте инъекции, любые аллергические или анафилактические симптомы на фоне лечения). Пациентов следует проинформировать о возможности возникновения таких симптомов и о необходимости сообщать о них врачу.

Следует заподозрить возникновение ГИТ, если содержание тромбоцитов ниже  $150\,000/\text{мм}^3$  (или 150 г/л) и/или если наблюдается относительное уменьшение количества тромбоцитов на 30–50% по сравнению с количеством тромбоцитов до начала лечения. ГИТ развивается преимущественно с 5 по 21-е сутки после начала лечения гепарином (с максимальной частотой развития примерно через 10 суток). Однако у пациентов с ГИТ в анамнезе это осложнение может возникнуть значительно раньше. Единичные случаи наблюдались также и после 21-го дня лечения. В связи с этим следует прилагать систематические усилия для выявления пациентов с таким анамнезом путем детального опроса перед началом лечения.

Во всех случаях возникновения ГИТ является неотложным состоянием и требует консультации со специалистом. Любое значительное уменьшение количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с начальными показателями) является предупредительным сигналом, даже если показатели не достигли критического уровня. Если наблюдается снижение количества тромбоцитов, то во всех случаях необходимо принять следующие меры:

1. Немедленно определить количество тромбоцитов для подтверждения полученных результатов.

2. Отменить терапию гепарином, если этот анализ подтверждает снижение количества тромбоцитов или даже указывает на его усиление и если другой очевидной причины этого не выявлено. Для проведения *in vitro* теста на агрегацию тромбоцитов и иммунологического исследования образец необходимо поместить в пробирку с цитратным раствором. Однако при таких условиях



неотложные меры, которые необходимо принять, не должны основываться на результатах *in vitro* теста на агрегацию тромбоцитов или иммунологического исследования, поскольку существует лишь несколько специализированных лабораторий, которые могут проводить такие тесты в обычном порядке, а их результаты можно получить, в лучшем случае только через несколько часов. Однако такие исследования необходимы, так как они могут помочь диагностировать это осложнение, поскольку риск возникновения тромбоза при продолжении лечения гепарином в таких случаях очень высок.

3. Проводить профилактику или лечение тромботических осложнений, связанных с ГИТ. Если продолжение антикоагулянтной терапии является очень важным, гепарин следует заменить антитромботическим средством, принадлежащим к другой группе препаратов, например данапароидом натрия или лепирудином, который назначают в лечебных или профилактических дозах индивидуально для каждого пациента. Замену пероральными антикоагулянтами можно проводить только после возвращения количества тромбоцитов к норме, поскольку существует риск обострения тромбоза при применении пероральных антикоагулянтов.

*Замена гепарина пероральными антикоагулянтами.*

Следует усилить клиническое наблюдение и повысить частоту выполнения лабораторных анализов (протромбиновое время, выраженное как международное нормализованное отношение (МНО)) для контроля за эффективностью пероральных антикоагулянтов.

В связи с существованием промежутка времени для достижения максимального эффекта перорального антикоагулянта, лечение гепарином в постоянной дозе нужно продолжать в течение времени, необходимого для поддержания МНО в пределах желательного терапевтического интервала при определении в двух последовательных анализах.

*Мониторинг антифактор-Ха активности.* Поскольку большинство клинических исследований, которые продемонстрировали эффективность НМГ, были

проведены с применением дозы, рассчитанной в соответствии с массой тела пациента, и без специального мониторинга лабораторных показателей, значение лабораторного контроля для оценки эффективности НМГ не установлено. Однако мониторинг анти-Ха активности может быть полезным для контроля риска возникновения кровотечения в определенных клинических ситуациях, которые часто связаны с риском передозировки.

Эти ситуации преимущественно касаются лечебных показаний к применению НМГ и связаны с дозами, вводимыми пациентам с:

- легкой и умеренной почечной недостаточностью (КК – примерно 30–60 мл/мин, рассчитанный по формуле Кокрофта). Поскольку НМГ выводится преимущественно с мочой, в отличие от стандартного нефракционированного гепарина, любая почечная недостаточность может стать причиной относительной передозировки. Тяжелая почечная недостаточность является противопоказанием к применению НМГ в лечебных дозах (см. раздел «Противопоказания»);
- чрезмерно большой или чрезмерно низкой массой тела (похудение или даже кахексия, ожирение);
- кровотечением неясной этиологии.

В отличие от этого, мониторинг лабораторных показателей не рекомендован при применении профилактических доз, если НМГ применяются согласно терапевтических рекомендаций (в частности относительно продолжительности лечения) или при проведении гемодиализа.

Для выявления возможной кумуляции гепарина после многократного введения препарата рекомендуется в случае необходимости проводить забор крови для анализа на пике активности (основываясь на имеющихся данных), то есть примерно через 4 часа после проведения третьей инъекции, если лекарственное средство вводится в виде подкожных инъекций 2 раза в сутки.

Вопрос о проведении повторных исследований анти-Ха активности с целью определения уровней гепарина в крови, например, через каждые 2–3 суток, следует решать индивидуально в зависимости от результатов предыдущего исследования. Следует также рассмотреть возможность корректировки дозы НМГ.

Определено, что анти-Ха активность изменяется в зависимости от вида каждого НМГ и каждого режима дозирования.

По информации, основанной на существующих данных, среднее значение ( $\pm$  стандартное отклонение), которое наблюдалось через 4 часа после седьмой инъекции эноксапарина в дозе 100 анти-Ха МЕ/кг/инъекцию два раза в сутки, составляло  $1,20 \pm 0,17$  анти-Ха МЕ/мл.

Это среднее значение наблюдалось в клинических исследованиях, во время которых изучение анти-Ха активности проводилось хромогенным (амидолитическим) методом.

### *Контроль АЧТВ*

Некоторые НМГ вызывают умеренное повышение АЧТВ. Поскольку клиническое значение этого теста не установлено, то нет необходимости использовать этот тест для мониторинга лечения.

Спинальная/эпидуральная анестезия у больных, получающих профилактическое лечение НМГ. Никогда нельзя проводить эпидуральную или спинальную анестезию пациентам, которые получают терапию НМГ в лечебных дозах.

Как и в случае применения других антикоагулянтов, при применении НМГ при проведении спинальной/эпидуральной анестезии сообщалось о редких случаях спинальных гематом, которые вызывали длительный или постоянный паралич.

Риск развития спинальной гематомы выше в случае эпидуральной анестезии, которая проводится с применением катетера, чем в случае спинальной анестезии.

Риск возникновения этих редких событий может расти при длительном использовании эпидуральных катетеров в послеоперационный период или у пациентов, в прошлом перенесших хирургические вмешательства на позвоночнике или имеющих деформацию позвоночника (например анкилозирующий спондилоартрит).

Установку или удаление катетера лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект эноксапарина является низким. Однако точное время достижения достаточного низкого антикоагулянтного эффекта у каждого отдельного пациента неизвестен.

Если предоперационное применение НМГ необходимо (пациенты, которые долгое время прикованы к постели, травма) и если польза от местной/региональной спинальной анестезии или люмбальной пункции была тщательно взвешена, пациентам, которые получили перед операцией инъекцию НМГ, можно проводить такую анестезию при условии, что между инъекцией гепарина и спинальной анестезией прошло не менее 12 часов. Однако, поскольку анти-Ха активность может сохраняться и после этого 12-часового интервала времени, все еще может возникнуть нейроаксиальная гематома. У пациентов с КК < 30 мл/мин может быть целесообразно выдерживать по крайней мере 24 часа между инъекцией гепарина и спинальной анестезией.

Рекомендуется проводить тщательный мониторинг неврологического статуса пациента, помня о риске возникновения спинальной гематомы.

Почти у всех больных через 6–8 часов после анестезии или после удаления катетера можно начинать профилактическую терапию НМГ с контролем неврологического состояния.

Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата одновременно с другими лекарственными средствами, которые влияют на гемостаз (особенно нестероидными противовоспалительными препаратами, аспирином).

## Состояния, сопровождающиеся особым риском

Контроль за проведением лечения необходимо повысить в следующих случаях:

- печеночная недостаточность;
- наличие в анамнезе желудочно-кишечных язв или других органических поражений, которые могут вызвать кровотечение;
- сосудистое хориоретинальное заболевание;
- послеоперационный период после хирургического вмешательства на головном или спинном мозге;
- люмбальная пункция: следует учитывать риск интраспинального кровотечения и по возможности откладывать ее проведение как можно дольше;
- одновременное применение с лекарственными средствами, которые влияют на гемостаз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Перкутанные процедуры реваскуляризации коронарных артерий*

Для минимизации риска развития кровотечения у пациентов, которым проводится ПКВ с целью лечения нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q или острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, следует точно придерживаться рекомендуемых промежутков времени между введением доз эноксапарина. Важное значение имеет достижение гемостаза в месте пункции после проведения ПКВ. В случае применения специальных средств для закрытия сосуда (гемостатических устройств) следует немедленно удалить проводник. В случае ручной компрессии проводник необходимо удалить через 6 часов после последнего подкожного/внутривенного введения эноксапарина. При продолжении лечения с применением эноксапарина следующую инъекцию следует делать не ранее чем через 6-8 часов после удаления проводника. Необходимо наблюдать за местом пункции кожи при ПКВ для выявления любых признаков кровотечения или гематомы.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Прием препарата не влияет на способность управлять автотранспортным средством и работать с другими механизмами. Однако следует быть осторожными, учитывая возможные побочные реакции (см. раздел «Побочные реакции»).

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Для доз 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 20 мг;

4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, что эквивалентно эноксапарина натрия 40 мг:

#### *Беременность*

В исследованиях на животных не было обнаружено никаких доказательств тератогенного влияния эноксапарина. В случае отсутствия какого-либо тератогенного воздействия у животных, не ожидается этого эффекта у человека.

Вещества, которые способствуют возникновению пороков развития у человека, оказались тератогенными у животных при хорошо проведенных исследований у двух видов.

#### *Профилактическое лечение в I триместре беременности*

Недостаточно клинических данных для оценки возможных тератогенных или фетотоксических эффектов эноксапарина при его профилактическом применении в I триместре беременности или в качестве лечебной терапии в течение всей беременности.

Поэтому как предостережение эноксапарин нежелательно назначать с профилактической целью в течение первого триместра беременности.

Если планируется проводить эпидуральную анестезию, то профилактическое применение гепарина следует прекратить, если есть такая возможность, как минимум за 12 часов до проведения анестезии.

### *Профилактическое лечение во II и III триместрах беременности*

Из тех ограниченных данных, которые существуют в настоящее время, относительно клинического применения эноксапарина во II и III триместрах беременности, неизвестно о каких-либо тератогенных или фетотоксических эффектах эноксапарина в профилактических дозах. Однако, чтобы оценить его влияние в этих условиях, следует провести дополнительные исследования.

Таким образом, применение профилактических доз эноксапарина во II и III триместрах следует рассматривать только в случае необходимости.

Если планируется проводить эпидуральную анестезию, то профилактическое применение гепарина следует прекратить, если есть такая возможность, как минимум за 12 часов до проведения анестезии.

*Период кормления грудью.* Поскольку гастроинтестинальная абсорбция у новорожденных невозможна в принципе, женщинам, которые кормят ребенка грудью, лечение эноксапарином не противопоказано.

### **Способ применения и дозы**

1 мг (0,01 мл) эноксапарина натрия соответствует приблизительно 100 единицам активности анти-Ха МЕ. Фленокс следует вводить подкожно при профилактическом и лечебном применении, за исключением следующих случаев:

- применение препарата для антикоагуляции в практике гемодиализа;
- лечение пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, которым необходимо внутривенное болюсное введение.

**Фленокс не разрешается вводить внутримышечно.** Препарат рекомендован к применению только взрослым пациентам.

Техника подкожного введения. Заполненные производителем шприцы готовы к непосредственному использованию. При необходимости доза препарата Фленокс может быть скорректирована в зависимости от массы тела пациента. Для этого в случае необходимости перед проведением инъекции из шприца необходимо удалить лишнее количество препарата. Если же в удалении лишнего количества препарата нет необходимости, то во избежание потери препарата устранять воздушные пузырьки из шприца перед инъекцией не нужно.

Подкожную инъекцию препарата Фленокс лучше выполнять, когда пациент находится в положении лежа. Вводить препарат в подкожно-жировую ткань переднебоковой или заднебоковой поверхности брюшной стенки поочередно в правый и левый бок, используя разные места для каждой инъекции. Иглу нужно ввести на полную длину вертикально в толщину складки кожи, а не под углом к ней, которая образовалась между большим и указательным пальцами. Складку кожи необходимо удерживать на протяжении всего введения инъекции. Нельзя тереть место инъекции после введения.

*Техника внутривенного (болюсного) введения/применения препарата Фленокс для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST*

Лечение начинают с внутривенной болюсной инъекции, после чего немедленно проводят подкожную инъекцию. Для проведения внутривенного болюса из заполненного производителем градуированного шприца с препаратом Фленокс, который содержит 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха МЕ), 60 мг (0,6 мл; 6000 анти-Ха МЕ) или 80 мг (0,8 мл; 8000 анти-Ха МЕ), необходимо удалить лишнее количество препарата, чтобы в шприце осталась доза 30 мг (0,3 мл; 3000 анти-Ха МЕ).

Эту дозу препарата Фленокс вводить в трубку системы для внутривенного введения растворов. Не допускается смешивание или одновременное введение препарата с другими лекарственными средствами. Для устранения остатков



других лекарственных средств, и следовательно, для предупреждения их смешивания с препаратом Фленокс перед проведением внутривенной болюсной инъекции препарата Фленокс и после него систему необходимо промыть достаточным количеством 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Фленокс можно безопасно вводить в 0,9 % растворе натрия хлорида или в 5 % растворе глюкозы.

В условиях стационара препарат Фленокс можно использовать для:

- получения дозы 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) для первой подкожной инъекции, которую необходимо провести следом за внутривенной болюсной инъекцией, а также для дальнейших доз 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг), которые необходимо вводить подкожно каждые 12 часов;
- получения дозы 0,3 мг/кг (30 анти-Ха МЕ/кг) для внутривенного болюсного введения больным, которым проводится последующая коронарная ангиопластика.
- 

В течение всего периода лечения следует регулярно контролировать количество тромбоцитов, поскольку существует риск возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)

**Профилактика венозной тромбозной эмболии при хирургических вмешательствах, которые сопровождаются умеренным и высоким тромбогенным риском.**

Как общее правило, эти рекомендации относятся к хирургическим процедурам, которые проводятся под общей анестезией.

В случае спинальной и эпидуральной анестезии следует взвесить пользу от введения эноксапарина перед операцией и теоретически повышенный риск развития спинальной гематомы (см. раздел «Особенности применения»).

*Схема введения.* Препарат Фленокс вводить 1 раз в сутки подкожно.

*Доза.* Дозу следует определять на основе оценки риска для конкретного пациента, и вида хирургического вмешательства.

*Хирургические операции, сопровождающиеся умеренным риском тромбообразования*

Во время операций, которые сопровождаются умеренным риском тромбообразования, и у пациентов, не имеющих высокого риска тромбоэмболии, эффективная профилактика обеспечивается ежедневным введением препарата Фленокс в дозе 20 мг (0,2 мл; 2000 анти-Ха МЕ). Режим дозирования, который был исследован, предусматривает введение первой инъекции за 2 часа до операции.

*Хирургические операции, сопровождающиеся высоким риском тромбообразования.*

Операции на тазобедренном, коленном суставах.

Доза препарата Фленокс составляет 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха) один раз в сутки.

Режим дозирования, который был исследован, предусматривает введение первой инъекции 4000 анти-Ха МЕ (полная доза) за 12 часов перед операцией или первой инъекции 2000 анти-Ха МЕ (половина дозы) за 2 часа перед операцией.

Другие ситуации

Если существует повышенный риск венозной тромбоэмболии, связанный с видом хирургического вмешательства (особенно при онкологических операциях) и/или

с анамнезом пациента (были случаи венозной тромбоэмболии), следует вводить такую же профилактическую дозу, как и при ортопедических операциях с высоким риском, таких как операции на тазобедренном, коленном суставах.

### Продолжительность лечения

Лечение НМГ следует продолжать совместно с наложением обычных компрессионных эластичных повязок на ноги, пока пациент сможет полноценно и активно передвигаться:

- при общих операционных вмешательствах лечение НМГ должно продолжаться менее 10 дней, пока у пациента существует риск развития венозной тромбоэмболии (см. раздел «Особенности применения»);
- была установлена терапевтическая польза профилактического лечения эноксапарином в дозе 4000 анти-Ха МЕ/сут в течение 4–5 недель после операции на коленном суставе;
- если пациент все еще имеет риск венозной тромбоэмболии после рекомендованной продолжительности лечения, следует рассмотреть возможность продолжения профилактической терапии, в частности введение пероральных антикоагулянтов.

Следует отметить, что клиническая польза длительного лечения низкомолекулярными гепаринами или пероральными антикоагулянтами не исследовалась.

### ***Профилактика тромбоза глубоких вен у пациентов, находящихся на постельном режиме в связи с острыми терапевтическими заболеваниями***

Рекомендованная доза препарата Фленокс составляет 40 мг (0,4 мл; 4 000 анти-Ха МЕ) 1 раз в сутки подкожно. Фленокс назначать минимум на 6 дней, длительность лечения – не более 14 дней. Если риск возникновения венозной тромбоэмболии все еще сохраняется, следует проводить длительное профилактическое лечение с применением пероральных антикоагулянтов.

***Профилактика тромбообразования в экстракорпоральном контуре кровообращения во время проведения гемодиализа.***

Препарат вводить внутрисосудисто (во внутриартериальный катетер или диализный контур).

Для больных, которые получают повторные сеансы гемодиализа, профилактика свертывания крови в экстрауренальной системе очищения крови обеспечивается введением начальной дозы 100 анти-Ха МЕ/кг во внутриартериальный катетер или диализный контур в начале сеанса.

Эта доза вводится внутрисосудисто в виде однократной болюсной инъекции. Антикоагулянтного эффекта этой дозы, как правило, достаточно для проведения сеанса гемодиализа, который длится 4 часа или меньше. Она может потом корректироваться с учетом значительных индивидуальных колебаний ответа.

Максимальная рекомендованная доза составляет 100 анти-Ха МЕ/кг.

Для гемодиализных пациентов из группы высокого риска кровотечений (особенно при диализе в пре- и постоперативный период) или с активным кровотечением во время сеансов диализа можно применять дозу 50 анти-Ха МЕ/кг (двойной сосудистый доступ) или 75 анти-Ха МЕ/кг (один сосудистый доступ).

***Лечение диагностированного тромбоза глубоких вен, который сопровождается или не сопровождается тромбоэмболией легочной артерии и не имеет тяжелых клинических симптомов.***

Любое подозрение на возникновение тромбоза глубоких вен следует немедленно подтвердить с помощью соответствующих методов исследования.

## *Дозирование*

Фленокс назначать подкожно 2 раза в сутки в дозе 100 анти-Ха МЕ/кг каждые 12 часов.

У пациентов с массой тела более 100 кг и меньше 40 кг коррекция дозы НМГ не изучалась. НМГ может быть менее эффективным у пациентов с массой тела более 100 кг и приводить к повышенному риску возникновения кровотечений у пациентов с массой тела меньше 40 кг.

Поэтому необходимо тщательно контролировать клиническое состояние этих пациентов.

## *Продолжительность лечения тромбоза глубоких вен*

При лечении с применением низкомолекулярного гепарина следует как можно скорее перейти на прием пероральных антикоагулянтов, если отсутствуют противопоказания. Продолжительность лечения НМГ не должна превышать 10 дней, включая время, которое необходимо для достижения равновесного состояния пероральными коагулянтами, за исключением тех случаев, когда тяжело достичь равновесного состояния. Поэтому терапию пероральными антикоагулянтами следует начинать как можно раньше.

## ***Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q***

Рекомендованная разовая доза препарата Фленокс составляет 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) подкожно через каждые 12 часов; одновременно назначать ацетилсалициловую кислоту перорально (рекомендованные дозы: от 75 до 325 мг перорально после начальной нагрузочной дозы 160 мг).

Продолжительность лечения – по меньшей мере 2–8 суток, до клинической стабилизации состояния пациента.

***Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с тромболитическим средством у больных, которым проводят последующую коронарную ангиопластику, а также у больных, которым данную процедуру не проводят.***

Начальная внутривенная болюсная инъекция препарата Фленокс проводится в дозе 30 мг (0,3 мл; 3000 анти-Ха МЕ). После чего подкожно вводить 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) на протяжении 15 минут, потом каждые 12 часов (для первых двух подкожных инъекций максимальная суммарная доза составляет 10000 анти-Ха МЕ).

Первую дозу препарата Фленокс следует вводить в любое время за 15 минут до или через 30 минут после начала тромболитической терапии.

Рекомендованная длительность лечения составляет 8 дней или пока пациента не выпишут из стационара, если госпитализация продолжается менее 8 дней.

Сопутствующая терапия: после появления симптомов следует как можно быстрее начинать прием ацетилсалициловой кислоты и продолжать в дозе 75–325 мг в день на протяжении не менее 30 дней, если не показано другое.

Больные, которым проводится коронарная ангиопластика:

- если со времени последнего подкожного введения препарата Фленокс до раздувания баллона прошло менее 8 часов, дополнительное введение препарата не требуется;
- если со времени последнего подкожного введения препарата Фленокс до раздувания баллона прошло более 8 часов, необходимо провести внутривенную болюсную инъекцию 0,3 мг/кг (30 анти-Ха МЕ/кг) препарата Фленокс. Для обеспечения точности объёмов, которые вводятся

инъекционно, рекомендуется развести препарат до 300 анти-Ха МЕ/мл (0,3 мл (3000 анти-Ха МЕ) развести в 10 мл растворителя (0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы)) (см. таблицу).

Объёмы, необходимые для инъекционного введения, когда разведение осуществляется для больных, которым проводится коронарная ангиопластика.

Пациентам с 75 лет, которые находятся на лечении по поводу острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, начальную внутривенную болюсную инъекцию не проводят. Каждые 12 часов им следует подкожно вводить дозу 0,75 мг/кг (75 анти-Ха МЕ/кг) (только для первых двух инъекций максимальная суммарная доза составляет 75 мг (7500 анти-Ха МЕ)).

#### Инструкции по самостоятельному введению препарата Фленокс в шприц-дозе

1. Вымыть руки водой с мылом. Высушить их.
2. Выбрать участок в правой или левой части живота. Этот участок должен быть отдален (по направлению к бокам) от пупка минимум на 5 сантиметров.
3. Изменять место инъекции, выполняя ее попеременно в правую и левую стороны живота, в зависимости от того, в какую сторону было сделано инъекцию в прошлый раз. Очистить место инъекции тампоном со спиртом.
4. Осторожно снять колпачок с иглы, присоединенной к шприцу с препаратом Фленокс. Выбросить этот колпачок. Шприц является предварительно наполненным и готовым к использованию. НЕ нажимать на поршень для выполнения инъекции, чтобы избавиться от пузырьков воздуха. Это может привести к потере лекарственного средства. После того, как снят колпачок, не допускать, чтобы игла касалась чего-либо. Это необходимо для обеспечения того, что игла будет оставаться чистой (стерильной).
5. Держать шприц в руке так, как карандаш при письме, и указательным и большим пальцами другой руки слегка оттянуть кожу очищенной области

живота, чтобы образовалась складка. Обязательно удерживать кожную складку в течение всей инъекции.

6. Держать шприц таким образом, чтобы игла была направлена вниз (вертикально под углом 90 °С). Ввести иглу в кожную складку на полную длину.

7. Нажать поршень шприца пальцем. Обязательно удерживать кожную складку в течение всей инъекции.

8. Ввести иглу, извлекая ее прямо в обратном направлении. Теперь можно отпустить складку кожи. Сразу же выбросить шприц в ближайший контейнер для острых предметов.

Во избежание образования синяка не растирать место инъекции после введения препарата.

## **Дети**

Из-за отсутствия соответствующих данных не рекомендуется применять НМГ в педиатрической практике.

## **Передозировка**

Случайная передозировка при подкожном введении значительных доз НМГ может привести к возникновению геморрагических осложнений.

В случае кровотечения некоторых пациентов можно лечить протамина сульфатом, при этом следует учитывать, что:

- эффективность протамина сульфата значительно ниже, чем эффективность, которая наблюдается при передозировке нефракционного гепарина;
- перед применением протамина сульфата из-за возможности возникновения нежелательных явлений (в частности анафилактического шока) следует тщательно взвесить соотношение польза/риск.



Нейтрализацию эноксапарина осуществлять путем медленного внутривенного введения протамина (сульфата или гидрохлорида).

Необходимая доза протамина зависит от:

- введенной дозы гепарина (100 антигепариновых единиц протамина нейтрализуют активность 100 анти-Ха МЕ НМГ), если с момента введения эноксапарина натрия прошло не более 8 часов;
- времени, прошедшего после инъекции гепарина;
- если эноксапарин натрия вводили более 8 часов назад или необходимо ввести вторую дозу протамина, можно провести инфузию 50 антигепариновых единиц протамина на 100 анти-Ха МЕ эноксапарина;
- если эноксапарин вводили более 12 часов назад, то необходимости во введении протамина нет.

Эти рекомендации предназначены для пациентов с нормальной функцией почек, которые получают повторные дозы препарата.

Однако полностью нейтрализовать анти-Ха активность эноксапарина невозможно.

Кроме того, нейтрализация может носить временный характер вследствие особенностей фармакокинетики всасывания НМГ, в результате чего может возникнуть необходимость распределить общую рассчитанную дозу протамина на несколько инъекций (2–4), которые вводить в течение 24 часов.

При попадании низкомолекулярного гепарина в желудок, даже в больших количествах, тяжелые осложнения маловероятны (таких случаев зарегистрировано не было) вследствие незначительного всасывания лекарственного средства в желудке и кишечнике.

### **Побочные реакции**

Побочные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях и о которых сообщали в постмаркетинговый период, подробно описаны ниже.

По частоте возникновения побочные реакции распределены на следующие категории: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Опыт применения в клинических исследованиях. Применение эноксапарина изучали среди более чем 15 000 пациентов в рамках клинических исследований.

Количество пациентов, показания и схемы дозирования подробно указаны в таблице 1.

Таблица 1

|                                                    | Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у хирургических пациентов | Профилактика ТГВ у терапевтических пациентов во время острого заболевания | Лечение ТГВ с эмболией легочной артерии или без нее                      | Лечение нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без зубца Q | Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST                         |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Количество пациентов, которые получали эноксапарин | 1776                                                                      | 1169                                                                      | 559                                                                      | 1578                                                               | 10 176                                                                   |
| Схема дозирования                                  | 40 мг подкожно один раз в сутки                                           | 40 мг подкожно один раз в сутки                                           | 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов или 1,5 мг/кг подкожно один раз в сутки | 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов                                   | 30 мг внутривенно болюсно после чего по 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов |

*Кровотечения.* В клинических исследованиях кровотечения были побочными реакциями, о которых сообщали чаще всего. Сюда относятся и серьезные кровотечения, о которых сообщали у 4,2 % пациентов (хирургического профиля). Некоторые из этих случаев были летальными.

Геморрагические осложнения расценивались как серьезные в следующих случаях:

- если кровотечение вызвало значимое клиническое событие;
- если кровотечение сопровождалось снижением уровня гемоглобина на  $\geq 2$  г/дл или трансфузией 2 или более единиц препаратов крови;
- ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния всегда расценивали как серьезные.

Как и в случае с другими антикоагулянтами, кровотечение может возникать при наличии сопутствующих факторов риска, таких как:

- органические поражения со склонностью к кровотечению;
- инвазивные процедуры или одновременное применение лекарственных средств, влияющих на гемостаз (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Таблица 2

| Категории «Система-<br>Орган-Класс» по<br>классификации<br>MedDRA | Профилактика ТГВ у<br>хирургических пациентов | Профилактика ТГВ<br>у терапевтических<br>пациентов | Консервативная<br>ТГВ с эмболом<br>артерии и |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|

|                    |                                                                                                  |                                            |                                                                                                                                 |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны сосудов | <p>Очень часто:<br/>геморрагические явления*</p> <p>Редко: ретроперитонеальное кровоизлияние</p> | <p>Часто:<br/>геморрагические явления*</p> | <p>Очень часто:<br/>геморрагические явления</p> <p>Нечасто: внутримозговое кровоизлияние, ретроперитонеальное кровоизлияние</p> |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\* - например: гематома, экхимоз (не в месте инъекции), гематома раны, гематурия, носовое кровотечение и желудочно-кишечное кровотечение.

Таблица 3

*Тромбоцитопения и тромбоцитоз.*

| Категории «Система-Орган-Класс» по классификации MedDRA | Профилактика ТГВ у хирургических пациентов                             | Профилактика ТГВ у терапевтических пациентов | Консервативное лечение ТГВ с эмболией легочной артерии или без нее |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Со стороны крови и лимфатической системы                | <p>Очень часто:<br/>тромбоцитоз*</p> <p>Часто:<br/>тромбоцитопения</p> | <p>Нечасто:<br/>тромбоцитопения</p>          | <p>Очень часто: тромбоцитоз</p> <p>Часто: тромбоцитопения</p>      |

\* - количество тромбоцитов > 400 г/л.

*Другие нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях, представлены ниже независимо от показания к применению препарата, и классифицированы по категориям «Система-Орган-класс», частоте возникновения и в порядке уменьшения их серьезности.*

Таблица 4

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Категории «Система-Орган-Класс» по классификации MedDRA     | Нежелательные эффекты (при применении препарата при всех показаниях)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Со стороны иммунной системы                                 | Часто: аллергическая реакция, которая в некоторых случаях может привести к прекращению лечения препаратом<br>Редко: анафилактическая или анафилактоидная реакция                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Со стороны печени и желчевыводящих путей                    | Очень часто: повышение уровней печеночных ферментов (главным образом трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормы)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки                       | Часто: крапивница, зуд, эритема<br><br>Нечасто: буллезный дерматит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Общие расстройства и реакции в месте введения препарата     | Часто: гематома в месте инъекции*, боль в месте инъекции, другая реакция в месте инъекции (например, отек, кровоизлияние, аллергическая реакция, воспаление, образование узелков, другие реакции).<br><br>Нечасто: некроз кожи в месте инъекции, который может развиваться после появления пурпуры или инфильтративных болезненных эритематозных бляшек, требующих немедленного прекращения лечения препаратом; местное раздражение. |
| Изменения при лабораторных и инструментальных исследованиях | Редко: гиперкалиемия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

\* - риск повышается в случае несоблюдения рекомендованной техники осуществления инъекции или использования несоответствующего инъекционного материала.

### Опыт применения в постмаркетинговый период

Побочные реакции, приведенные ниже, были обнаружены в пострегистрационный период.

Поскольку об этих реакции сообщали добровольно, их частота оценивается как «неизвестная» (не может быть оценена по имеющимся данным).

*Со стороны иммунной системы.* Кожные или системные аллергические реакции (анафилактические или анафилактоидные реакции, в том числе шок), которые в отдельных случаях могут приводить к отмене препарата.

*Со стороны нервной системы.* Головная боль.

### Со стороны сосудов

Были зарегистрированы случаи значительных геморрагических осложнений, некоторые из них были летальными. Нечастыми побочными реакциями были внутричерепные и ретроперитонеальные кровоизлияния. Также регистрировались случаи геморрагических осложнений (кровоотечения), таких как гематома, экхимозы в местах, отличных от места инъекции, гематома раны, гематурия, носовое кровоотечение и желудочно-кишечное кровоотечение.

Геморрагические эпизоды, которые главным образом связаны с:

- сопутствующими факторами риска: органическими поражениями, при которых существует вероятность возникновения кровоотечения, и

некоторыми комбинациями лекарственных средств (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), возрастом, почечной недостаточностью, низкой массой тела;

- несоблюдением терапевтических рекомендаций, а именно: продолжительности лечения и коррекции дозы в соответствии с массой тела (см. раздел «Особенности применения»).

Зарегистрировано редкие случаи возникновения спинальной гематомы после применения НМГ при спинальной анестезии, анальгезии или эпидуральной анестезии.

Эти побочные явления приводили к неврологическим расстройствам различной степени тяжести, в том числе к длительному или постоянному параличу (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны крови и лимфатической системы.* Сообщалось о возникновении тромбоцитопении. Существует два ее типа.

Тип I, то есть наиболее распространенные случаи, обычно умеренной степени тяжести (более  $100000/\text{мм}^3$ ), появляются на ранних этапах (до 5 суток) и не требуют прекращения лечения.

Тип II, то есть редкие случаи тяжелой иммуноаллергической тромбоцитопении (ГИТ). Частота возникновения исследована недостаточно (см. раздел «Особенности применения»).

Возможно бессимптомное обратимое повышение уровня тромбоцитов.

-

### Геморрагическая анемия

Есть данные о возникновении гиперэозинофилии, как изолированно, так и на фоне кожных реакций, которая исчезала после прекращения лечения.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.* Зарегистрированы случаи васкулита вследствие гиперчувствительности кожи. Были зарегистрированы случаи некроза кожи, преимущественно в месте инъекции. Им может предшествовать появление пурпуры или инфильтрированных и болезненных эритематозных пятен. В таких случаях следует немедленно прекратить терапию.

### Алоpecia

*Со стороны печени и желчевыводящих путей.* Сообщалось о случаях гепатоцеллюлярного или холестатического поражения печени.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата.* Возможно развитие остеопороза при лечении в течение длительного времени.

*Общие нарушения и реакции в месте введения препарата.* После подкожной инъекции возможно образование гематомы в месте введения препарата. Были зарегистрированы случаи боли в месте инъекции, других реакций, включая раздражение, отек в месте инъекции, гиперчувствительность, воспаления и образования узелков. Этот риск повышается при несоблюдении рекомендуемой техники проведения инъекций и при использовании неподходящего инъекционного материала. В результате воспалительной реакции могут возникнуть узелки в месте инъекции, которые исчезают в течение нескольких дней. Их появление не требует прекращения лечения.

Нефракционированные гепарины могут вызвать гипоальдостеронизм, который приводит к увеличению плазменного уровня калия. Редко может возникнуть клинически значимая гиперкалиемия, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью и сахарным диабетом.

Сообщалось о случаях транзиторного повышения уровня трансаминаз.



Зарегистрировано несколько случаев гиперкалиемии.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

*Несовместимость.* Не смешивать с другими лекарственными средствами.

### **Упаковка**

По 0,4 мл в шприце.

По 2 шприца в блистере. По 5 блистеров (с препаратом активностью 4000 анти-Ха МЕ) в коробке из картона.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ПАО «Фармак».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).