

Состав

действующее вещество: надропарин кальция;

1 мл раствора содержит 9500 МЕ анти-Ха надропарина кальция;

1 предварительно заполненный шприц (0,6 мл) содержит 5700 МЕ анти-Ха надропарина кальция;

другие составляющие: раствор кальция гидроксида (или кислота хлористоводородная разбавлена), вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый раствор – при выпуске;

– прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый или слегка коричневый или слегка темно-желтый раствор – в конце срока годности.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства. Группа гепарина.

Код АТХ В01А В06.

Фармакодинамика

Надропарин – низкомолекулярный гепарин (НМГ), разработанный путем деполимеризации стандартного гепарина, имеющий меньший антикоагулянтный эффект по сравнению со стандартными гепаринами. Представляет собой гликозаминогликан со средней молекулярной массой 4300 дальтон. Надропарин обнаруживает высокий уровень связывания с белком плазмы антитромбином III. Такое родство обуславливает ускоренную ингибицию Ха-фактора, являющегося главным вкладом в высокую антитромботическую активность надропарина. Другими механизмами антитромботической активности надропарина являются стимуляция ингибитора пути тканевого фактора, активация фибринолиза путем прямого высвобождения активатора тканевого плазминогена из эндотелиевых клеток, модификация гемореологических параметров (уменьшение вязкости крови и увеличение текучести мембран тромбоцитов и гранулоцитов). Надропарин имеет высокий уровень соотношения между анти-Ха- и анти-IIa или

антитромботической активностью. Соотношение уровней этих типов активности для надропарина составляет 2,5-4. Он оказывает немедленное и пролонгированное антитромботическое действие. По сравнению с нефракционированным гепарином, надропарин в меньшей степени влияет на функцию и агрегацию тромбоцитов и очень мало влияет на первичный гемостаз. В профилактических дозах надропарин не приводит к значительному уменьшению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). В терапевтических дозах и в период максимальной активности надропарина АЧТВ может возрасти в 1,4 раза по сравнению с начальным значением. Такое повышение отражает остаточный антитромботический эффект надропарина.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства определяются измерением анти-Ха-факторной активности плазмы крови.

Всасывание

После подкожной инъекции происходит быстрое и почти 100% всасывание надропарина; максимальный уровень активности в плазме крови достигается через 3-4 часа при применении надропарина 2 раза в сутки. Если надропарин применяют 1 раз в сутки, пик наблюдается через 4-6 часов после инъекции.

Метаболизм

Метаболизм преимущественно происходит в печени (десульфатирование, деполимеризация).

Распределение

После подкожного введения $T_{1/2}$ анти-Ха-активности НМГ больше, чем у нефракционированных гепаринов, и составляет 3-4 часа.

При применении низкомолекулярных гепаринов анти-IIa-активность сохраняется в плазме в течение меньшего периода времени, чем анти-Ха-активность.

Вывод

После подкожного введения период полувыведения составляет примерно 3,5 часа. Однако анти-Ха-активность сохраняется в течение не менее 18 часов после инъекции надропарина в дозе 1900 анти-Ха МЕ. Надропарин предпочтительно выводится почками в неизменном или малоизмененном виде.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Поскольку физиологическая функция почек с возрастом снижается, выведение препарата замедляется. Это не требует коррекции дозы или изменения частоты введения препарата, если лекарственное средство применяют с профилактической целью, пока функция почек остается в приемлемых пределах, то есть нарушена лишь незначительно.

Перед применением НМГ пациентам пожилого возраста (более 75 лет) следует проводить систематическую оценку функции почек, используя формулу Кокрофта – Голта (см. раздел «Особенности применения»). Следует учитывать возможность развития почечной недостаточности у этой группы пациентов и соответственно корректировать дозу препарата.

Почечная недостаточность

По данным клинических исследований фармакокинетических параметров надропарина, при его введении больным с различной степенью почечной недостаточности продемонстрирована корреляция между клиренсом надропарина и клиренсом креатинина. У больных с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 36-43 мл/мин) средняя площадь под кривой «концентрация/время» (AUC) и период полувыведения увеличивались на 52% и 39% соответственно по сравнению с таковым у здоровых добровольцев. У этих пациентов средний плазменный клиренс надропарина уменьшался до 63% нормы. Наблюдалась широкая индивидуальная вариабельность. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10-20 мл/мин) AUC и период полувыведения увеличивались на 95% и 112% соответственно по сравнению с таковым у здоровых добровольцев. Средний плазменный клиренс у больных с тяжелой почечной недостаточностью уменьшался до 50% по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией.

Гемодиализ

Низкомолекулярный гепарин вводят в артериальную линию петли диализа в дозах, достаточных для предотвращения свертывания крови в петле.

Между двумя сеансами гемодиализа у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 3-6 мл/мин), которые находились на гемодиализе, средние AUC и период полувыведения увеличивались на 62% и 65% по сравнению со здоровыми добровольцами. Средний плазменный клиренс у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находившихся на гемодиализе, уменьшался до 67% у пациентов с нормальной функцией почек.

При передозировке поступления надропарина в кровоток может привести к повышению анти-Ха-активности, что связано с конечной стадией почечной недостаточности.

Показания

Профилактика тромбоэмболических осложнений:

- в результате общих или ортопедических хирургических вмешательств;
- у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений (дыхательная недостаточность и/или инфекционные заболевания дыхательных путей и/или сердечная недостаточность), госпитализированных в отделение интенсивной терапии.

Лечение тромбоэмболических осложнений.

Профилактика свертывания крови при гемодиализе.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без патологического зубца Q ЭКГ.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к надропарину кальция или к любому другому компоненту препарата, или к гепарину, или к другим низкомолекулярным гепаринам.

Наличие в анамнезе тяжелой гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ) типа II, вызванной нефракционированным или низкомолекулярным гепарином, или любой другой тромбоцитопении, обусловленной применением надропарина (см. раздел «Особенности применения»).

Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечений, связанных с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином (см. раздел «Особенности применения»).

Органические поражения со склонностью к кровоточивости (например, острая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки).

Цереброваскулярные геморрагии.

Острый инфекционный эндокардит (за исключением некоторых эмболигенных кардиопатий).

Диабетическая или геморрагическая ретинопатия.

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин по формуле Кокрофта – Голта) у больных при лечении тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без патологического зубца Q на ЭКГ, кроме случаев.

Применение эпидуральных или спинальных анестетиков противопоказано при лечении НМГ.

Надропарин в терапевтических дозах не рекомендован в следующих ситуациях:

- обширный ишемический инсульт в острой фазе, с нарушением сознания или без; при инсульте эмболического происхождения надропарин следует применять не ранее чем через 72 ч после инсульта; эффективность НМГ в терапевтических дозах в настоящее время не установлена независимо от причины, длительности и тяжести инсульта;
- не рекомендуется назначать лекарство пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции почек. При необходимости применения надропарина таким пациентам следует учесть:
 - если, по мнению врача, уменьшение дозы надропарина целесообразно с учетом индивидуальных факторов риска возникновения кровотечения и тромбоэмболических осложнений у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек (клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин и < 50 мл/мин) дозу следует снизить на 25-33% (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»);
 - пациентам с легкими нарушениями функции почек (клиренсом креатинина ≥ 50 мл/мин) не нужно снижать дозу надропарина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Также надропарин в терапевтических дозах не рекомендован пациентам любого возраста в комбинации с нижеперечисленными лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»):

- ацетилсалициловая кислота в дозах, применяемых для обезболивания, снижения температуры и устранения воспаления;
- нестероидные противовоспалительные средства (при системном введении);
- декстран 40 (при парентеральном введении).

Надропарин в профилактических дозах не рекомендован в следующих ситуациях:

- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин по формуле Кокрофта – Голта, см. раздел «Особенности применения»);

- внутримозговое кровоизлияние – в течение первых 24 часов.

Также надропарин в профилактических дозах не рекомендуется применять пациентам старше 65 лет в комбинации с такими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»):

- ацетилсалициловая кислота в дозах, применяемых для обезбоживания, снижения температуры и устранения воспаления;
- нестероидные противовоспалительные средства (при системном введении);
- декстран 40 (при парентеральном введении).

Надропарин в профилактических дозах не рекомендован пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренсом креатинина <30 мл/мин по формуле Кокрофта – Голта). Однако если, по мнению врача, целесообразно снизить дозу надропарина с учетом индивидуальных факторов риска возникновения кровотечения и тромбоэмболических осложнений, дозу следует уменьшить на 25-33% (см. раздел «Способ применения и дозы», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Применение определенных лекарственных препаратов и классов препаратов повышает риск развития гиперкалиемии. К таким препаратам относятся соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), гепарины (низкомолекулярные или нефракционированные), циклоспорин.

Развитие гиперкалиемии может зависеть от ряда сопутствующих факторов риска.

Риск развития гиперкалиемии возрастает при комбинации надропарина с вышеперечисленными лекарственными средствами.

Рекомендуемые комбинации

Применение НМГ в терапевтических дозах пациентам в возрасте до 65 лет и применение НМГ в любых дозах пациентам старше 65 лет с ацетилсалициловой кислотой в дозах, применяемых для обезбоживания (а также с другими салицилатами), противовоспалительными препаратами (НПВС и глюкокортик).) и антиагрегантами (абциксимабом, ацетилсалициловой кислотой в дозах, применяемых для антикоагуляции по кардиологическим и неврологическим

показаниям, берапростом, клопидогрелем, эптифибати́дом, илопростом, циклопиди́ном, тирофибаном).

Одновременное применение надропарина с этими лекарственными средствами повышает риск кровотечения, поскольку салицилаты и НПВС угнетают активность тромбоцитов и негативно влияют на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки.

В таком случае следует применять обезболивающие и жаропонижающие средства, не содержащие салицилаты (например парацетамол).

В клинических исследованиях для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q надропарин назначали одновременно с аспирином в дозах, не превышающих 325 мг/сут (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Если необходимо одновременное применение надропарина и НПВС, следует обеспечить тщательный клинический мониторинг.

Декстран 40 (для парентерального применения): одновременное применение надропарина и декстрана 40 повышает риск кровотечения, поскольку декстран 40 ингибирует активность тромбоцитов.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

Антикоагулянты для перорального применения: следует с осторожностью назначать надропарин пациентам, получающим пероральные антикоагулянты, поскольку такое сочетание приводит к взаимному потенцированию эффекта.

В случае замены надропарина антикоагулянтом для перорального применения необходимо обеспечить усиленный клинический мониторинг и продолжать введение надропарина настолько долго, насколько необходимо для обеспечения разрешенного значения международного нормализованного соотношения (МЧС).

Комбинации, которые следует принять во внимание

Одновременное применение надропарина с лекарственными средствами, влияющими на гемостаз на разных уровнях, повышает риск кровотечения. Поэтому при одновременном применении пациентам любого возраста терапевтических доз НМГ с пероральными антикоагулянтами, антиагрегантами (абциксимабом, НПВС, ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелем, эптифибати́дом, илопростом, тиклопиди́ном, тирофиболином и тирофибаном).

Особенности применения

Хоча концентрацію різних препаратів, що містять низькомолекулярні гепарини, виражають в одиницях анти-Ха, їх ефективність не обмежується лише цим показником. Тому небезпечно замінювати один НМГ іншим НМГ або іншим типом синтетичних полісахаридів, застосовуючи один режим дозування, оскільки для кожного із цих лікарських засобів існує схема застосування, перевірена у ході спеціальних клінічних досліджень. Таким чином, слід приділяти особливу увагу конкретним інструкціям для застосування кожного лікарського засобу.

Кровотечі

Необхідно дотримуватися рекомендованого режиму лікування (схеми дозування і тривалості терапії). В іншому випадку можуть виникати кровотечі, особливо у пацієнтів із факторами ризику (пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок тощо).

Зокрема, випадки кровотечі під час застосування надропарину спостерігалися у таких групах пацієнтів:

- пацієнти літнього віку, особливо через погіршення функції нирок, пов'язане з віком;
- пацієнти із порушеннями функції нирок;
- пацієнти із масою тіла менше 40 кг;
- у разі перевищення рекомендованої тривалості лікування (10 днів);
- у разі недотримання рекомендованих умов лікування (особливо тривалості лікування і терапевтичних доз, розрахованих відповідно до маси тіла);
- у разі одночасного застосування із лікарськими засобами, що підвищують ризик кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- У разі застосування надропарину пацієнтам літнього віку та/або пацієнтам із порушенням функції нирок, а також у разі перевищення рекомендованої тривалості лікування (10 днів) необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

Для виявлення кумуляції препарату в деяких випадках можна використати анти-Ха-активність (див. нижче розділ «Моніторинг лабораторних показників»).

Гепариніндукована тромбоцитопенія (ГІТ)

Оскільки існує ризик появи гепариніндукованої тромбоцитопенії, під час усього курсу лікування Фраксипарином® слід контролювати кількість тромбоцитів.

Повідомлялося про поодинокі випадки тромбоцитопенії, інколи тяжкої, що може супроводжуватися артеріальним або венозним тромбозом, що дуже важливо враховувати у таких ситуаціях: при тромбоцитопенії, при будь-якому значному

зменшенні кількості тромбоцитів (від 30 % до 50 % порівняно з початковим рівнем або до рівня $< 150000/\text{мм}^3$ чи $150 \times 10^9/\text{л}$), при негативній динаміці тромбозу, з приводу якого призначено лікування, при появі тромбозу під час лікування (флебіту, легеневої емболії, гострої ішемії нижніх кінцівок, інфаркту міокарда або ішемічного інсульту), при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання. У таких випадках необхідно враховувати можливість розвитку ГІТ та негайно перевірити рівень тромбоцитів. У разі появи цих явищ лікування Фраксипарином® слід припинити.

Функція нирок

Надропарин переважно виводиться нирками, що призводить до збільшення його експозиції у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам загрожує підвищений ризик кровотечі, тому терапію надропарином слід здійснювати з обережністю.

Пацієнтам із кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв і < 50 мл/хв лікар може призначити знижену дозу надропарину з огляду на фактори ризику виникнення кровотечі та тромбоемболічних ускладнень у конкретного пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Під час лікування НМГ необхідно контролювати функцію нирок, особливо у пацієнтів літнього віку (понад 75 років), розраховуючи кліренс креатиніну (КК) за формулою Кокрофта – Голта із використанням значення маси тіла пацієнта за даними останнього зважування:

для чоловіків: $\text{КК} = (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / (0,814 \times \text{концентрація креатиніну})$; вік має бути в роках, маса тіла - у кілограмах, концентрація креатиніну - в мкмоль/л.

Для жінок одержаний результат слід помножити на 0,85. Для одержання концентрації креатиніну в мг/мл результат слід помножити на 8,8.

При тяжкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) застосування препарату в терапевтичних дозах протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Моніторинг лабораторних показників

Контроль рівня тромбоцитів у пацієнтів, які одержують НМГ і яким загрожує ризик розвитку гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ)

Для своєчасного виявлення ГІТ під час терапії моніторинг пацієнтів слід проводити таким чином:

- Після хірургічного втручання або травми (протягом останніх 3 місяців): при застосуванні надропарину з метою лікування або профілактики необхідний регулярний біологічний моніторинг, оскільки частота ГІТ у таких пацієнтів становить $> 0,1 \%$ і навіть $> 1 \%$. Визначення кількості тромбоцитів слід робити:
 - до початку терапії НМГ або у перші 24 години після початку терапії;
 - 2 рази на тиждень протягом першого місяця терапії (період максимального ризику);
 - 1 раз на тиждень впродовж усього періоду терапії у разі довготривалого лікування.
- За відсутності хірургічного втручання або травми протягом останніх 3 місяців: при застосуванні надропарину з метою лікування або профілактики необхідний регулярний біологічний моніторинг (див. попередній розділ) у таких випадках:
 - у разі наявності в анамнезі терапії нефракціонованим гепарином (НФГ) або НМГ в останні 6 місяців, оскільки частота ГІТ у таких пацієнтів становить $> 0,1 \%$ і навіть $> 1 \%$;
 - у разі основних захворювань через потенційну небезпеку ГІТ у таких пацієнтів.

В інших випадках через низьку частоту ГІТ ($< 0,1 \%$) кількість тромбоцитів слід визначати:

- до початку терапії НМГ або у перші 24 години після початку терапії;
- у разі специфічних клінічних ознак ГІТ (артеріальної або венозної тромбоемболії, уражень шкіри в місці ін'єкції, ознак алергії та гіперчутливості під час терапії). Пацієнтів слід поінформувати про можливу появу таких клінічних ознак та про необхідність зв'язатися із лікарем у разі їх виникнення.

Слід запідозрити ГІТ, якщо кількість тромбоцитів знизилася до рівня $< 150000/\text{мм}^3$ ($150 \times 10^9/\text{л}$) або на 30–50 % порівняно із вихідним значенням.

Пацієнтам із легкими порушеннями функції нирок (кліренсом креатиніну ≥ 50 мл/хв) знижувати дозу надропарину немає необхідності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вищезазначені ефекти мають імуноалергічну природу і звичайно виникають між 5-м і 21-м днем лікування (переважно на 10-й день лікування), але можуть виникнути значно раніше при наявності у хворого в анамнезі гепариніндукованої тромбоцитопенії. Також були повідомлення про окремі випадки ГІТ після 21-го дня терапії.

Хворим на тромбоцитопенію (крім ГІТ типу ІІ, див. розділ «Протипоказання»), що виникла при лікуванні гепарином (як стандартним, так і низькомолекулярним) в анамнезі, лікування Фраксипарином® у разі необхідності призначати можна. У такому випадку потрібне ретельне клінічне спостереження та визначення кількості тромбоцитів кожного дня. У разі появи тромбоцитопенії лікування Фраксипарином® слід припинити негайно.

У разі появи тромбоцитопенії при лікуванні гепарином (як стандартним, так і низькомолекулярним) слід розглянути можливість призначення антитромботичних препаратів іншого класу. Якщо такого препарату немає в наявності, можлива заміна на інший препарат групи низькомолекулярних гепаринів, якщо застосування гепарину є необхідним. У такому випадку кількість тромбоцитів слід перевіряти не менше 1 разу на день і лікування припиняти якомога раніше, якщо початкова тромбоцитопенія зберігається після заміни препарату.

Перед початком терапії необхідно встановити можливу наявність в анамнезі тромбоцитопенії при застосуванні гепаринів.

У разі наявності такого анамнезу поява ознак ГІТ являє собою невідкладний стан і вимагає втручання спеціалістів.

Будь-яке значуще зменшення кількості тромбоцитів (на 30–50 % від початкового значення) потребує негайної уваги, перш ніж показник досягне критичного рівня. У випадку зниження рівня тромбоцитів необхідно:

- 1) негайно визначити кількість тромбоцитів;
- 2) припинити терапію гепарином, якщо зниження рівня тромбоцитів підтвердиться і відсутні інші очевидні його причини.

Зразок крові необхідно помістити у цитратну пробірку для проведення досліджень агрегації тромбоцитів *in vitro* та імунологічних аналізів. Однак у таких ситуаціях слід вжити невідкладних заходів до одержання результатів аналізу, оскільки ці дослідження агрегації тромбоцитів *in vitro* та імунологічні тести виконують лише декілька спеціалізованих лабораторій і результати можуть бути одержані не раніше ніж через кілька годин. Проте такі аналізи необхідно зробити, щоб встановити точний діагноз, оскільки продовження терапії гепарином пов'язане із високим ризиком тромбозу;

- 3) здійснити профілактику або лікування тромботичного ускладнення ГІТ.

Якщо необхідне подальше лікування антикоагулянтами, гепарин необхідно замінити антикоагулянтом іншого класу – данапароїдом натрію або лепірудином

– у профілактичних або терапевтичних дозах залежно від ситуації.

У разі заміни гепарину антивітаміном К останній слід призначати лише після нормалізації рівня тромбоцитів, в іншому випадку є ризик загострення тромботичного ефекту.

Заміна гепарину антагоністами вітаміну К

Необхідно забезпечити ретельний клінічний і лабораторний моніторинг (протромбіновий час за Квіком та міжнародне нормалізоване співвідношення) для контролю ефекту антивітаміну К.

Оскільки повний ефект антагоніста вітаміну К досягається через деякий проміжок часу, введення гепарину слід продовжувати в еквівалентній дозі настільки довго, наскільки це необхідно для забезпечення рівня МНС, допустимого для даного показання, при двох послідовних аналізах.

Контроль анти-Ха-активності

Більшість клінічних досліджень, що підтвердили ефективність НМГ, були проведені із застосуванням доз, розрахованих за масою тіла пацієнта, і без особливого лабораторного моніторингу, корисність такого методу контролю для оцінки ефективності НМГ не встановлена. Однак лабораторний моніторинг, що базується на визначенні анти-Ха-активності, може бути корисним для контролю ризику кровотечі у деяких клінічних ситуаціях, часто пов'язаних із ризиком передозування.

Ці ситуації включають застосування терапевтичних доз НМГ у таких випадках:

- порушення функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв за формулою Кокрофта – Голта): на відміну від нефракціонованого гепарину, НМГ переважно виводиться нирками, і порушення функції нирок може призвести до відносного передозування; тяжке порушення функції нирок є протипоказанням для застосування НМГ у терапевтичних дозах (див. розділ «Протипоказання»);
- недостатня або надмірна маса тіла (виснаження, ожиріння);
- кровотеча незрозумілої етіології.

Навпаки, лабораторний моніторинг не рекомендується при застосуванні профілактичних доз, якщо лікування НМГ відповідає встановленим рекомендаціям (особливо щодо тривалості терапії) та під час гемодіалізу.

Для виявлення можливої кумуляції препарату після багаторазового застосування рекомендується використовувати зразки крові, одержані в періоди максимальної

активності лікарського засобу (згідно з наявними даними), тобто:

- приблизно через 4 години після 3-го введення, якщо препарат вводять у вигляді підшкірних ін'єкцій 2 рази на добу;
- приблизно через 4 години після 2-го введення, якщо препарат вводять у вигляді підшкірної ін'єкції 1 раз на добу.

Залежно від результатів попередніх аналізів слід розглянути питання про повторне визначення рівня анти-Ха-активності (наприклад кожні 2 або 3 доби) та корекції дози НМГ.

Кожен НМГ та кожен режим дозування забезпечують різні рівні анти-Ха-активності.

Приблизні середні значення анти-Ха-активності ($\pm$ стандартне відхилення), що спостерігаються через 4 години після ін'єкції надропарину, наведені нижче:

- при застосуванні дози 83 МО/кг у вигляді ін'єкції 2 рази на добу – $1,01 \pm 0,18$ МО;
- при застосуванні дози 166 МО/кг у вигляді ін'єкції 1 раз на добу – $1,34 \pm 0,15$ МО.

Ці значення були одержані у клінічних дослідженнях при визначенні анти-Ха-активності хромогенним (амідолітичним) методом.

Активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)

Деякі НМГ можуть спричиняти помірне збільшення АЧТЧ. Оскільки цей ефект не має клінічної значущості, АЧТЧ не слід використовувати для діагностики в період терапії.

Ситуації, при яких збільшується ризик кровотеч

Надропарин слід з обережністю застосовувати у ситуаціях, що асоціюються зі збільшеним ризиком виникнення кровотеч, таких як:

- печінкова недостатність;
- тяжка артеріальна гіпертензія;
- виразка шлунка або дванадцятипалої кишки чи інші органічні ураження з ризиком виникнення кровотеч в анамнезі;
- судинні захворювання судинної оболонки та сітківки ока;
- період після операцій на головному і спинному мозку, на очах;
- гіперкаліємія;
- ризик інтраспінальної кровотечі необхідно враховувати при виконанні люмбальної пункції. Якщо можливо, люмбальну пункцію слід відкласти.

Гіперкаліємія

Гепарин може пригнічувати адреналову секрецію альдостерону і спричиняти гіперкаліємію, особливо у пацієнтів з підвищеним рівнем калію у плазмі крові або з ризиком такого підвищення у плазмі крові у хворих на цукровий діабет, пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, з метаболічним ацидозом або у хворих, які приймають препарати, що можуть спричиняти гіперкаліємію (наприклад інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, нестероїдні протизапальні засоби).

Ризик гіперкаліємії збільшується зі збільшенням тривалості лікування, але зазвичай це має оборотний характер. У хворих із факторами ризику слід контролювати рівень калію у плазмі крові.

Спінальна/епідуральна анестезія, спинномозкова люмбальна пункція і супутні лікарські засоби

При профілактичному застосуванні НМГ, як і при застосуванні інших антикоагулянтів, під час спінальної або епідуральної анестезії повідомлялося про рідкі випадки інтраспінальної гематоми, що призводить до тривалого або стійкого паралічу.

Ризик виникнення спінальних/епідуральних гематом збільшується при застосуванні епідурального катетера або при супутньому застосуванні інших препаратів, що можуть впливати на гемостаз, таких як нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори агрегації тромбоцитів або інші антикоагулянти. Ризик також збільшується при повторному або невдалому виконанні спинномозкової пункції, тому рішення про комбіноване застосування анестетиків та антикоагулянтів приймається після оцінки співвідношення користь/ризик у кожному такому індивідуальному випадку:

- для пацієнтів, які одержують антикоагулянти, має бути обгрунтована необхідність застосування спінальної або епідуральної анестезії;
- для пацієнтів, яким необхідна анестезія під час хірургічного втручання, має бути обгрунтована необхідність застосування антикоагулянтів.

Якщо передопераційне лікування НМГ необхідне (у разі тривалої іммобілізації, травми) і була виконана ретельна оцінка співвідношення ризиків та користі спінальної або епідуральної анестезії чи люмбальної пункції, слід дотримуватися інтервалу часу між останньою ін'єкцією гепарину і застосуванням анестезії або введенням/видаленням катетера – не менше 12 годин (для терапевтичних доз) або 24 годин (для профілактичних доз), враховуючи характеристики препарату та особливості конкретного пацієнта.

Хворим з нирковою недостатністю цей інтервал може бути подовжений.

Майже в усіх випадках профілактичне лікування НМГ можна починати через 6–8 годин після застосування анестезії або видалення катетера за умови достатнього неврологічного контролю.

Повторне введення надропарину слід відкласти до завершення хірургічного втручання.

Надалі слід регулярно оглядати пацієнта з метою своєчасного виявлення ознак неврологічного ураження, таких як біль у спині, порушення чутливості або рухливості (оніміння або слабкість у ногах), дисфункція кишечника та/або сечового міхура. У разі виявлення ознак неврологічного ураження необхідно негайно розпочати лікування.

Необхідно організувати постійний неврологічний моніторинг щодо виникнення перелічених симптомів. Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти свого лікаря про виникнення будь-яких із цих симптомів.

У разі підозри на наявність інтраспінальної гематоми необхідно негайно провести діагностику та розпочати лікування, що включає заходи для зменшення тиску на тканини спинного мозку.

У разі наявності значної або очевидної кровотечі під час введення катетера перед початком або поновленням терапії гепарином слід виконати ретельну оцінку користі/ризиків.

Особлива обережність необхідна у разі одночасного застосування інших лікарських засобів, що впливають на гемостаз (наприклад НПЗЗ або аспірин).

Саліцилати, нестероїдні протизапальні засоби та інгібітори агрегації тромбоцитів

Для профілактики або лікування венозних тромбоемболічних ускладнень і для профілактики згортання крові під час гемодіалізу супутнє застосування надропарину та ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних засобів та інгібіторів агрегації тромбоцитів не рекомендується, оскільки вони можуть збільшувати ризик кровотечі. Якщо застосування такої комбінації уникнути не можна, слід здійснювати ретельний клінічний нагляд.

У клінічних дослідженнях лікування хворих на нестабільну стенокардію та інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ надропарин застосовували у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою у дозі, що не перевищує 325 мг/добу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими

засобами та інші види взаємодій»).

Некроз шкіри

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення некрозу шкіри. Цьому передувала поява пурпури або інфільтрованих болісних еритематозних елементів з або без загальних симптомів. У таких випадках лікування слід негайно припинити.

Алергія на латекс

Захисний ковпачок на голці попередньо наповненого шприца містить гуму з натурального латексу, що може спричиняти алергічні реакції в осіб, чутливих до латексу.

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

На сегодняшний день нет данных о влиянии надропарина на способность управлять автотранспортом и работать с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Исследования на животных не показали тератогенного или фетотоксического эффекта Фраксипарина.

Профилактическое применение в первом триместре беременности

На сегодняшний день соответствующих клинических данных недостаточно для оценки возможного тератогенного или фетотоксического эффекта надропарина у человека при применении в профилактической дозе в течение первого триместра беременности и в терапевтической дозе на протяжении всей беременности.

Таким образом, как мера пресечения желательно избегать назначения надропарина в профилактической дозе в течение первого триместра беременности и в терапевтической дозе в течение всего периода беременности.

Профилактическое применение во втором и третьем триместрах беременности

При применении надропарина в течение второго и третьего триместров беременности ограниченное количество пациенток не выявило какого-либо

тератогенного или фетотоксического эффекта. Однако необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки эффектов надропарина в таких случаях.

Таким образом, применение надропарина во втором и третьем триместрах беременности разрешается только в случае необходимости, когда польза преобладает, и только в профилактических дозах.

В случае необходимости применения эпидуральной анестезии рекомендуется, по возможности, приостановить профилактическое лечение гепарином не менее 12 часов до анестезии.

Кормление грудью

Данные по экскреции надропарина в грудное молоко ограничены, поэтому применение надропарина во время кормления грудью не рекомендуется.

Фертильность

Клинических исследований влияния Фраксипарина на фертильность нет.

Способ применения и дозы

ПОДШКОРНО (кроме случаев применения во время гемодиализа).

Эта лекарственная форма предназначена для применения взрослым пациентам.

Фраксипарин не предназначен для внутримышечного введения.

1 мл препарата Фраксипарин соответствует примерно 9500 МЕ анти-Ха надропарина кальция.

Из-за риска развития гепарининдуцированной тромбоцитопении в течение всего периода лечения необходимо регулярно контролировать количество тромбоцитов (см. раздел «Особенности применения»).

Техника подкожного введения. Подкожную инъекцию лекарственного средства желательно делать, когда пациент находится в положении лежа. Рекомендуется вводить подкожную инъекцию Фраксипарина в переднелатеральную стенку живота, попеременно в правую и левую. Чтобы избежать потери препарата, не следует удалять пузырек воздуха из предварительно наполненного шприца перед инъекцией. Иглу необходимо вводить перпендикулярно, а не под углом, в зажатую складку кожи, которую держать между большим и указательным пальцем до конца введения раствора.

Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений в хирургии

Эти рекомендации обычно касаются хирургических вмешательств, выполняемых под общей анестезией.

При применении спинальной и эпидуральной анестезии пользу от введения лекарственного средства перед операцией необходимо оценить, учитывая теоретический риск возникновения спинальной гематомы (см. «Особенности применения»).

В случае совместного применения надропарина и спинальной или эпидуральной анестезии или выполнения люмбальной пункции следует соблюдать установленные интервалы времени (см. раздел «Особенности применения»).

Частота применения

1 инъекция в сутки.

Рекомендуемая доза

Дозу устанавливают в зависимости от степени риска тромбоэмболических осложнений у конкретного пациента и от типа хирургического вмешательства.

Умеренный риск развития тромбоэмболических осложнений

В случае хирургического вмешательства с умеренным риском тромбоэмболических осложнений и отсутствия факторов высокого риска у пациента доза, достаточная для эффективного предотвращения венозной тромбоэмболической болезни, составляет 2850 МЕ анти-Ха (0,3 мл) в сутки.

Согласно установившемуся режиму лечения, первую инъекцию лекарственного средства вводят за 2 часа до хирургического вмешательства.

Высокий риск развития тромбоэмболических осложнений

Операции на бедре и колене – дозу определяют в зависимости от массы тела пациента:

- 38 МЕ анти-Ха/кг – в предоперационный период за 12 часов до операции, в послеоперационный период через 12 часов после завершения операции и 1 раз в сутки в течение первых 3 дней;
- 57 МЕ анти-Ха/кг, начиная с 4-го дня после операции.

Таблица 1

Рекомендуемый режим дозирования в зависимости от массы тела пациента

Масса тела (кг)	Объем Фраксипарина® в одной инъекции и в сутки перед операцией и в течение первых 3 дней после операции	Объем Фраксипарина® в одной инъекции и в сутки, начиная с 4-го дня после операции
< 51	0,2 мл	0,3 мл
51–70	0,3 мл	0,4 мл
> 70	0,4 мл	0,6 мл

Другие случаи

Если степень риска развития тромбоэмболических осложнений определяют по типу хирургического вмешательства (в частности онкологической операции) и/или учитывая особенности конкретного пациента (в частности анамнеза венозной тромбоэмболической болезни), достаточная доза составляет 2850 МЕ (0,3 мл).

Продолжительность терапии

Лечение НМГ в сочетании с традиционными техниками эластичной компрессии нижних конечностей следует продолжать до полного восстановления подвижности конечностей.

При общих хирургических вмешательствах продолжительность лечения НМГ не должна превышать 10 дней, за исключением случаев высокого риска венозных тромбоэмболических осложнений у отдельных пациентов (см. «Особенности применения»).

Если риск венозных тромбоэмболических осложнений сохраняется после завершения рекомендованной продолжительности лечения, необходимо рассмотреть возможные варианты продолжения профилактической терапии, в частности пероральных антикоагулянтов.

Однако клиническая польза длительного лечения НМГ или антивитамином К в настоящее время не подтверждена.

Профилактика тромбозмболии у пациентов с острой терапевтической патологией

Надропарин вводят подкожно один раз в день. Дозы зависят от массы тела пациента (см. таблицу 2). Лечение следует продолжать в течение всего периода риска тромбозмболии.

Таблица 2

Масса тела (кг)	Доза, вводимая 1 раз в сутки	
	Объем инъекции (мл)	Анти-Ха МО
< 70	0,4	3800
> 70	0,6	5700

Пациентам пожилого возраста целесообразно снизить дозу до 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха).

Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения/во время гемодиализа

ВНУТРЕННЕЕ СОВРЕМЕННО (в артериальную линию петли диализа).

Для предотвращения тромбообразования в петле диализа пациентам, которым проводят гемодиализ, в начале каждого сеанса в артериальную линию петли диализа вводят препарат в начальной дозе 65 МЕ/кг.

Дозу лекарственного средства вводят один раз и применяют для сеансов диализа продолжительностью 4 ч или менее. Для дальнейших сеансов диализа дозу следует подбирать в зависимости от эффектов, отмечаемых у конкретного пациента.

Таблица 3

Рекомендуемый режим дозирования в зависимости от массы тела пациента

Масса тела	Объем Фраксипарина на один сеанс
< 51 кг	0,3 мл
51-70 кг	0,4 мл
> 70 кг	0,6 мл

При необходимости дозу корректируют в зависимости от особенностей пациента или условий диализа. При высоком риске кровотечения можно применить половину рекомендуемой дозы лекарственного средства.

Лечение тромбоэмболических осложнений

При лечении тромбоэмболических осложнений следует применять пероральные антикоагулянты как можно скорее при отсутствии противопоказаний для их назначения. Лечение Фраксипарином нельзя прекращать ранее достижения соответствующего уровня международного нормализованного отношения (МНО).

Рекомендуется применять Фраксипарин подкожно 2 раза в сутки (каждые 12 часов), обычно в течение 10 дней. Доза рассчитывается согласно массе тела больного, как приведено в таблице 4, из расчета 86 МЕ анти-Ха-факторной активности на 1 кг массы тела больного.

Таблица 4

Масса тела (кг)	2 раза в сутки при обычной продолжительности лечения 10 суток	
	Объем инъекции (мл)	анти-ХА МО
<50	0,4	3800
50-59	0,5	4750
60-69	0,6	5700
70-79	0,7	6650
80-89	0,8	7600
≥ 90	0,9	8550

Лечение нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без патологического зубца Q на ЭКГ

Надропарин в дозе 86 МЕ анти-Ха/кг массы тела вводят подкожно 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в комбинации с аспирином (рекомендуемая доза - 75-325 мг перорально после нагрузочной дозы не менее 160 мг).

Начальная доза вводится в виде однократной внутривенной болюсной инъекции и подкожной инъекции 86 МЕ анти-Ха/кг. Последующие дозы вводят подкожно.

Рекомендованная продолжительность лечения составляет примерно 6 дней, терапию проводят до стабилизации клинического состояния (см. таблицу 5).

Таблица 5

Масса тела (кг)	Объем Фраксипарина на одну инъекцию	
	Начальная болюсная внутривенная инъекция	Подкожные инъекции (каждые 12 часов)
< 50	≥ 100	0,4 мл
	0,4 мл	0,5 мл
50-59	0,5 мл	0,6 мл
60-69	0,6 мл	0,7 мл
70-79	0,7 мл	0,8 мл
80-89	0,8 мл	0,9 мл
90-99	0,9 мл	1,0 мл
	1,0 мл	

Из-за отсутствия клинических данных относительно совместного применения надропарина с тромболитиками в случае необходимости тромболитической терапии рекомендуется прекратить применение надропарина и назначить

необходимую терапию в соответствии с обычной практикой.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Профилактика тромбоэмболических осложнений

Не следует изменять дозу больным с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин).

Умеренная или тяжелая почечная недостаточность ассоциируется с возросшим влиянием надропарина. Такие пациенты имеют повышенный риск тромбоэмболии и кровотечений.

Если снижение дозы целесообразно для больных с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин и < 50 мл/мин), учитывая индивидуальные факторы риска возникновения кровотечений и тромбоэмболии, дозу следует уменьшить на 25-33%.

Больным с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу следует снизить на 25-33%.

Лечение тромбоэмболических осложнений, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без патологического зубца Q на ЭКГ

Не следует изменять дозу больным с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин).

Умеренная или тяжелая почечная недостаточность ассоциируется с возросшим влиянием надропарина. Такие пациенты имеют повышенный риск возникновения тромбоэмболии и кровотечений.

Если снижение дозы целесообразно для больных с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин и < 50 мл/мин), учитывая индивидуальные факторы риска возникновения кровотечений и тромбоэмболии, дозу следует уменьшить на 25-33%.

Для лечения этих состояний для больных с тяжелой почечной недостаточностью Фраксипарин противопоказан.

Печеночная недостаточность

Клинических исследований в этой группе больных не проводилось.

Дети

Фраксипарин не рекомендуется для лечения детей, поскольку недостаточно данных по безопасности и эффективности применения препарата для определения дозирования для этой группы пациентов.

Передозировка

Случайная передозировка при подкожном введении больших доз НМГ может привести к кровотечению. Количество тромбоцитов и другие параметры свертывания крови должны быть проверены. Незначительные кровотечения очень редко нуждаются в специфических мерах лечения. Как правило, достаточным будет уменьшение или отсрочка введения очередной дозы надропарина.

В тяжелых случаях показано применение протамина сульфата. Он в значительной степени нейтрализует антикоагулянтный эффект надропарина, но некоторая анти-Ха-активность остается. При передозировке эффективность надропарина значительно меньше по сравнению с нефракционированными гепаринами. Перед назначением сульфата протамина следует тщательно оценить соотношение риск/польза, учитывая побочные эффекты этого средства (в том числе анафилактический шок).

Нейтрализацию осуществляют с помощью медленной инъекции протамина сульфата или гидрохлорида.

Доза протамина зависит от введенной дозы гепарина (100 антигепариновых единиц сульфата протамина могут нейтрализовать активность 100 МЕ анти-Ха НМГ) и времени, прошедшего после инъекции гепарина, с учетом которого дозу антидота можно снизить.

Однако полностью нейтрализовать анти-Ха-активность невозможно.

Кроме того, из-за кинетики абсорбции НМГ такая нейтрализация может носить временный характер; может потребоваться разделить полную рассчитанную дозу протамина сульфата на несколько инъекций (2-4) в течение суток.

При проглатывании НМГ, даже в больших дозах (такие случаи пока не зарегистрированы), серьезных последствий не ожидается, поскольку НМГ очень слабо всасываются в пищеварительном тракте.

Побочные реакции

Побічні реакції, наведені нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq$

1/1000 та < 1/100), рідко ($\geq 1/10000$ та < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000).

Кров і лімфатична система

Дуже часто: кровотечі різних локалізацій, що виникають частіше у пацієнтів із факторами ризику, такими як органічні ураження органів зі схильністю до кровоточивості, одночасне застосування з певними лікарськими засобами (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), літній вік, порушення функції нирок, недостатня маса тіла, недотримання рекомендованого режиму терапії, особливо щодо тривалості лікування та доз, розрахованих на основі маси тіла пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

Інтраспінальна гематома може спостерігатися при одночасному застосуванні НМГ та епідуральної або спінальної анестезії.

Рідко: тромбоцитопенія (див. розділ «Особливості застосування»), тромбоцитоз (безсимптомне та оборотне підвищення рівня тромбоцитів). Існують два типи тромбоцитопенії:

- тип I зустрічається частіше – помірне зниження рівня тромбоцитів $> 100000/\text{мм}^3$, що розвивається рано (до 5-го дня терапії) і не вимагає припинення застосування лікарського засобу;
- імунотипна тромбоцитопенія (ГІТ) типу II зустрічається менш часто та інколи ускладнюється артеріальним або венозним тромбозом. Її частота ще не встановлена (див. розділ «Особливості застосування»).

Дуже рідко: еозинофілія (ізолювана або пов'язана з ураженнями шкіри), оборотна при припиненні лікування.

Імунна система

Дуже рідко: реакції гіперчутливості (включаючи ангіоневротичний набряк, шкірні реакції, бронхоспазм та анафілактичний шок), що іноді вимагають припинення застосування препарату.

Метаболізм і розлади травлення

Дуже рідко: оборотна гіперкаліємія, пов'язана з гепариніндукованим пригніченням секреції альдостерону, головним чином у хворих із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепатобіліарна система

Часто: підвищення активності печінкових трансаміназ, зазвичай оборотне.

Репродуктивна система та молочні залози

Дуже рідко: пріапізм.

Шкіра та підшкірна тканина

Рідко: висипання, кропив'янка, еритема, свербіж.

Дуже рідко: некроз шкіри, головним чином у місці введення (див. розділ «Особливості застосування»).

Скелетна мускулатура та сполучна тканина

При довготривалому застосуванні НМГ, як і при лікуванні нефракціонованими гепаринами, не можна виключати ризик остеопорозу.

Загальні порушення та зміни у місці введення

Дуже часто: гематоми у місці введення. Такі гематоми виникають у разі недотримання техніки ін'єкції або використання матеріалів, що не підходять для проведення ін'єкції.

У деяких випадках можлива поява твердих вузликів, спричинених запаленням, що не означають осумкування гепарину та зникають через кілька днів. Їх поява не вимагає припинення застосування препарату.

Часто: реакції у місці введення (в тому числі запалення, свербіж і еритема). Зареєстровані рідкі випадки реакцій гіперчутливості типу IV та реакцій гіперчутливості уповільненого типу, що мали форму контактного дерматиту.

Рідко: кальциноз у місці введення.

Кальциноз частіше виникає у пацієнтів зі зміненим метаболізмом кальцію фосфату, наприклад, у разі хронічної ниркової недостатності.

Дуже рідко: шкірний некроз у місці ін'єкції.

Цій реакції можуть передувати інфільтровані або болісні еритематозні бляшки або пурпура. У разі виникнення некрозу шкіри застосування надропарину слід негайно припинити.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу дуже важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції, що можуть бути пов'язані із застосуванням препарату. Це дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення ризик/користь при

застосуванні лікарського засобу. Медичним працівникам слід повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи повідомлень.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость. Не смешиваем с другими препаратами.

Упаковка

По 2 предварительно заполненных стеклянных шприца с автоматической системой безопасности в блистере; по 5 блистеров в картонной коробке.

Растворы для инъекций в предварительно заполненных шприцах содержат:

Объем, мл	Шприц	Надропарин кальция, МО анти-ха
0,6	Градуированный	5 700

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Аспен Нотер Дам де Бондевиль.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

1, рю де л'Аббаэ, 76960 Нотер Дам де Бондевиль, Франция.

Источник инструкции

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