

Состав

действующее вещество: надропарин кальция;

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

1 предварительно заполненный шприц (0,3 мл) содержит 2850 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, практически не содержащий видимых частиц, – при выпуске;

от прозрачного до слабо опалесцирующего, бесцветный или светло-желтый, или слегка коричневый или слегка темно-желтый раствор, практически не содержащий видимых частиц, – в конце срока годности.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства. Группа гепарина.

Код АТХ В01А В06.

Фармакодинамика

Надропарин – низкомолекулярный гепарин (НМГ), у которого антитромботическая активность и антикоагулянтная активность стандартных гепаринов не связаны между собой. Ему свойственна более высокая анти-Ха-активность, чем анти-IIa или антитромбиновая активность. Для надропарина соотношение двух видов активности составляет 2,5–4. В профилактических дозах надропарин не оказывает значительного воздействия на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). В терапевтических дозах надропарин может удлинять АЧТВ в 1,4 раза по сравнению с контрольным временем. Это удлинение отражает остаточную антитромбиновую активность надропарина.

Фармакокинетика

Биодоступность

После подкожного введения происходит быстрое всасывание, достигающее почти 100%; максимальный уровень активности в плазме крови наблюдается между тремя и четвертыми часами после введения, если надропарин вводят 2 раза в день. Если надропарин применяют один раз в сутки, этот пик наблюдается между 4 и 6 часами после введения.

Метаболизм

Метаболизм преимущественно происходит в печени (десульфатирование, полимеризация).

Распределение

После подкожного введения период полувыведения анти-Ха-активности у низкомолекулярных гепаринов длиннее, чем у нефракционированных гепаринов. Этот период полувыведения составляет около 3-4 часов. Что касается анти-IIa-активности, то она в плазме снижается быстрее, чем анти-Ха-активность низкомолекулярных гепаринов.

Вывод

Выводится преимущественно путем экскреции почками, метаболизируется в незначительной степени.

Группы риска

Пациенты пожилого возраста

У пожилых людей функция почек физиологически снижена, поэтому выведение препарата замедляется. Это не влияет на дозировку и режим введения при профилактической терапии, если почечная функция у таких пациентов остается в приемлемых пределах, то есть, когда снижение функции незначительное. Перед началом лечения НМГ у пациентов старше 75 лет необходимо систематически оценивать функцию почек по формуле Кокрофта.

Нарушение функции почек

В фармакокинетическом исследовании, в котором 5 пациентов с умеренным нарушением функции почек, 7 пациентов с тяжелым нарушением функции почек и 7 пациентов, находившихся на гемодиализе, получали одну дозу надропарина внутривенно, была выявлена корреляция между клиренсом надропарина и

креатинином.

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 36–43 мл/мин) средняя площадь под кривой «концентрация/время» (AUC) и период полувыведения увеличивались на 52% и 39% по сравнению с такими у здоровых добровольцев. У этих пациентов средний плазматический клиренс надропарина уменьшался на 63% нормы. В данном исследовании наблюдалась широкая индивидуальная вариабельность.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 10–20 мл/мин) средние AUC и период полувыведения увеличивались на 95% и 112% по сравнению со здоровыми добровольцами. Плазматический клиренс у них уменьшался на 50% по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией.

Пациентам, находящимся на гемодиализе, низкомолекулярный гепарин вводился в артериальную линию контура для гемодиализа в соответствующих дозах для предотвращения тромбообразования в контуре. Между двумя сеансами гемодиализа у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, находившихся на гемодиализе (клиренс креатинина 3–6 мл/мин), средние AUC и период полувыведения увеличивались на 62% и 65% по сравнению со здоровыми добровольцами. Плазматический клиренс у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, находившихся на гемодиализе, уменьшался на 67% у пациентов с нормальной функцией почек.

При передозировке поступления надропарина в кровоток может привести к высокой анти-Ха-активности, что связано с терминальной почечной недостаточностью.

Показания

Профилактика тромбоэмболических осложнений, а именно:

- у пациентов с острыми заболеваниями (такими как острая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, тяжелые инфекции или ревматические заболевания) и пониженной двигательной активностью, имеющих высокий риск возникновения тромбоэмболических осложнений;
- венозной тромбоэмболической болезни при хирургических вмешательствах, сопровождающихся умеренным и высоким риском осложнений.

Профилактика свертывания крови в контуре экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно продолжающиеся ≤ 4 часа).

Лечение тромбоза глубоких вен

Лечение нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда (ОИМ) без патологического зубца Q на ЭКГ в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

Противопоказания

Надропарин противопоказан в случае:

- повышенной чувствительности к надропарину или любому из вспомогательных веществ;
- тяжелой гепарининдуцированной тромбоцитопении II типа, вызванной нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином, в анамнезе, а также надропарининдуцированной тромбоцитопении в анамнезе;
- эпизодов кровотечений или склонности к кровотечениям, связанным с нарушениями гемостаза (диссеминированное внутрисосудистое свертываемость крови может быть исключением из этого правила, если не связано с лечением гепарином);
- органических поражений с риском кровотечения (например, пептическая язва в активной форме);
- острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу;
- отсутствие данных при тяжелом нарушении функции почек (определенном по клиренсу креатинина < 30 мл/мин согласно формуле Кокрофта) в терапевтических дозах для лечения тромбоза глубоких вен, тромбозэмболических явлений, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без гемо ;
- эпидуральная или спинальная анестезия противопоказана, если НМГ применяется для лечения;
- острого инфекционного эндокардита (за исключением определенных эмбологенных кардиопатий);
- препарат противопоказан пациентам младенческого возраста (до 18 лет).

В терапевтических дозах это лекарственное средство в целом не рекомендовано в следующих случаях:

- острые периоды обширного острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу с нарушением сознания или без него; если острое нарушение мозгового кровообращения эмболического генеза, следует подождать 72 часа перед применением препарата; однако эффективность НМГ в терапевтических дозах на сегодняшний день не установлена независимо от причины, объема поражения и клинической тяжести ишемического инсульта;

- применение надропарина в целом не рекомендовано пациентам с легким или умеренным нарушением функции почек; однако, если его применение считается необходимым в этих случаях, следует учесть:
- если врач считает целесообразным уменьшение дозы для пациентов с нарушением функции почек от легкого до умеренного, учитывая индивидуальные факторы риска возникновения кровотечений и тромбоэмболических осложнений (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин и < 50 мл/мин), дозу следует снизить на 25–33 %;
- снижение дозы не требуется для пациентов с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин).

Также данное лекарственное средство в терапевтических дозах в целом не рекомендовано любым пациентам, независимо от возраста, в комбинации с указанными ниже лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»):

- ацетилсалициловой кислотой в дозах, применяемых для обезболивания, снижения температуры и устранения воспаления;
- нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (при системном введении);
- декстраном 40 (при парентеральном введении).

В профилактических дозах надропарин в целом не рекомендован в следующих случаях:

- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина около 30 мл/мин согласно формуле Кокрофта); однако если его применение считается необходимым в данной ситуации, а также если, учитывая индивидуальные факторы риска возникновения кровотечений или тромбоэмболических осложнений, снижение дозы расценено личным врачом как адекватное, дозу следует снизить на 25–33 % (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»);
- внутримозговое кровоизлияние – в течение первых 24 часов.

Также данное лекарственное средство в профилактических дозах в целом не рекомендовано пациентам старше 65 лет в комбинации с такими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»):

- ацетилсалициловой кислотой в дозах, применяемых для обезболивания, снижения температуры и устранения воспаления;
- НПВП (при системном введении);
- декстраном 40 (при парентеральном введении).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Некоторые лекарственные средства и классы препаратов повышают риск развития гиперкалиемии: соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарины (низкомолекулярные или нефракционированные), циклоспорин и такро.

Развитие гиперкалиемии может зависеть от наличия сопутствующих факторов риска.

Такой риск возрастает при комбинации с вышеперечисленными лекарственными средствами.

Рекомендуемые комбинации

Применение НМГ в терапевтических дозах пациентам до 65 лет и применение НМГ в любых дозах пациентам пожилого возраста (> 65 лет)

При комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозах, применяемых для обезболивания, с другими салицилатами, противовоспалительными препаратами (НПВП и глюкокортикоидами для системного применения) и антиагрегантами (абциксимабом, ацетилсалициловой кислотой в антиагрегантилогических илопростом, тиклопидином, тирофибаном) существует повышенный риск кровотечения (угнетение функции тромбоцитов и повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта салицилатами и НПВП).

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

В клинических исследованиях с проведением лечения нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без патологического зубца Q надропарин применяли в комбинации с аспирином в дозе до 325 мг/сут. Если комбинации с НПВП избежать невозможно, рекомендуется тщательный клинический мониторинг.

При комбинации с декстраном 40 (парентерально) существует повышенный риск кровотечения (угнетение функции тромбоцитов декстраном 40).

Комбинации, требующие меры предосторожности при применении

Следует с осторожностью применять надропарин пациентам, получающим пероральные антикоагулянты, поскольку такое сочетание приводит к потенцированию антикоагулянтного действия.

В случае замены гепарина пероральным антикоагулянтом следует усилить клинический мониторинг и продолжить терапию надропарином до стабилизации МНО (международного нормализованного отношения) на целевом значении.

Комбинации, которые следует рассматривать с осторожностью

Одновременное применение препаратов, влияющих на гемостаз на разных уровнях, повышает риск кровотечения. Поэтому, независимо от возраста пациента, нужно учитывать риск комбинации НМГ в профилактических дозах с пероральными антикоагулянтами, антиагрегантными средствами (абциксимабом, НПВП, ацетилсалициловой кислотой в любых дозах, клопидогрелем, эптифибатиом, и и, по возможности, биологического мониторинга.

Особенности применения

Хотя концентрацию различных препаратов, содержащих НМГ, выражают в международных единицах анти-Ха, их эффективность не ограничивается только анти-Ха-активностью. Поэтому опасно заменять один НМГ другим НМГ или другим типом синтетических полисахаридов, применяя один режим дозирования, поскольку для каждого из этих лекарственных средств существует схема применения, проверенная в ходе специальных клинических исследований. Таким образом, следует соблюдать дополнительные меры безопасности и конкретные инструкции по применению каждого лекарственного средства.

Риск кровотечений

Крайне важно соблюдать рекомендованный режим лечения (схемы дозирования и продолжительности лечения). В противном случае могут возникать кровотечения, особенно у пациентов с факторами риска (пожилой возраст, почечная недостаточность).

В частности, случаи тяжелых кровотечений наблюдались:

- у пациентов пожилого возраста, особенно из-за ухудшения функции почек, связано с возрастом;
- при нарушении функции почек;
- у пациентов с массой тела менее 40 кг;
- если продолжительность лечения превышала рекомендованную среднюю продолжительность (10 дней);
- если не были соблюдены рекомендованные терапевтические параметры (к которым относятся длительность лечения и коррекция лечебной дозы в соответствии с массой тела);

- при применении в комбинации с лекарственными средствами, повышающими риск кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Для всех пациентов пожилого возраста и/или с нарушением функции почек, а также при продолжительности лечения более 10 дней обязательно требуется специальный мониторинг.

Для обнаружения кумуляции в некоторых случаях можно использовать измерения анти-Ха-активности (см. Биологический мониторинг).

Риск гепарининдуцированной тромбоцитопении

Поскольку существует риск появления гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ), во время всего курса лечения следует регулярно контролировать количество тромбоцитов.

Сообщалось об единичных случаях тромбоцитопении, иногда тяжелой, что может сопровождаться артериальным или венозным тромбозом.

Достоверность такого диагноза следует учитывать в следующих случаях:

- тромбоцитопения;
- любое значительное уменьшение уровня тромбоцитов (от 30 до 50% по сравнению с начальным уровнем) и/или количества тромбоцитов $< 150\,000/\text{мм}^3$ (или $150 \times 10^9/\text{л}$);
- возникновение тромбоза при лечении (флебит, легочная эмболия, острая ишемия нижних конечностей или даже инфаркт миокарда или ишемический инсульт);
- отрицательная динамика ранее существующего тромбоза в течение курса лечения;
- диссеминированное внутрисосудистое свертываемость крови.

В таких случаях существует высокая вероятность развития ГИТ, поэтому следует немедленно проверить уровень тромбоцитов. Лечение надропарином следует прекратить.

Применение детям

В связи с недостаточными данными применение НМГ детям не рекомендовано.

Функция почек

Надропарин выводится главным образом почками, что приводит к повышению экспозиции надропарина у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов

с нарушенной функцией почек увеличен риск кровотечений, поэтому лечить их нужно с осторожностью.

Решение о целесообразности уменьшения дозы для лечения пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин должно базироваться на клинической оценке врачом индивидуальных факторов риска пациента по поводу возникновения кровотечений по сравнению с риском возникновения тромбозов.

Перед началом лечения НМГ следует оценить функцию почек, особенно у пациентов старше 75 лет, рассчитывая клиренс креатинина (КК) по формуле Кокрофта с использованием актуальных показателей массы тела пациента.

Для мужчин: $УК = (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / (0,814 \times \text{креатинин сыворотки})$, возраст выражается в годах, масса тела - в кг, а креатинин сыворотки - в мкмоль/л.

Эту формулу корректируют для женщин, умножив результат на 0,85. Если креатинин выражен в мг/мл, полученное значение следует умножить на 8,8.

При тяжелом нарушении функции почек (КК примерно 30 мл/мин) применение НМГ в качестве лечения противопоказано.

Биологический мониторинг

Контроль уровня тромбоцитов у пациентов, получающих НМГ, и риск развития ГИТ (или ГИТ II типа)

Для оптимального выявления ГИТ мониторинг пациентов следует проводить следующим образом:

- При хирургическом вмешательстве или недавней травме (в течение последних 3 месяцев): учитывая частоту ГИТ > 0,1% или даже > 1% в хирургии и травматологии, необходим систематический биологический мониторинг всех пациентов независимо от того, получают ли они лекарственное средство для профилактики или лечения. К нему относится контроль уровня тромбоцитов:
- перед началом лечения НМГ не позднее, чем в первые 24 часа после начала лечения;
- затем дважды в неделю в течение одного месяца (период максимального риска);
- затем один раз в неделю до завершения лечения в течение пролонгированного лечения.

При отсутствии недавнего хирургического вмешательства или травмы (за последние 3 месяца): систематический биологический мониторинг необходим как при профилактике, так и при лечении, с соблюдением тех же инструкций, что и для оперативных вмешательств и травм (см. выше), у пациентов:

- с анамнезом применения нефракционированного гепарина или НМГ за последние 6 месяцев, учитывая частоту ГИТ $> 0,1\%$ или даже $> 1\%$;
- со значительными сопутствующими заболеваниями, учитывая потенциальную тяжесть ГИТ у этих пациентов.

В других случаях, учитывая более низкую частоту ГИТ ($< 0,1\%$), частота контроля уровня тромбоцитов может быть снижена до:

- одного подсчета количества тромбоцитов в начале лечения или не позднее, чем в первые 24 часа после начала лечения;
- подсчете количества тромбоцитов при наличии каких-либо клинических признаков, указывающих на ГИТ (любые новые случаи артериального и/или венозного тромбоза, любые болезненные повреждения кожи в месте инъекции, любые случаи аллергии или анафилактических реакций). время лечения); следует сообщить пациенту о возможности этих случаев и о необходимости при необходимости обратиться к своему врачу;
- следует заподозрить ГИТ, если количество тромбоцитов $< 150\,000/\text{мм}^3$ (или $150 \times 10^9/\text{л}$) и/или если относительное снижение количества тромбоцитов составляет примерно 50% или даже 30% от количества перед началом лечения;
- снижение дозы не требуется для пациентов с легким нарушением функции почек (КК равно или превышает 50 мл/мин).

Эффекты ГИТ имеют, вероятно, иммуноаллергическую природу, о них сообщают преимущественно между 5-м и 21-м днем лечения при терапии гепарином впервые (с максимальной частотой примерно на 10-й день). Однако она может возникать и гораздо раньше, если в анамнезе связана с гепарином тромбоцитопения, а также были сообщения об единичных случаях после 21-го дня.

При необходимости можно рассмотреть возможность лечения надропарином, если в анамнезе имеется тромбоцитопения (кроме ГИТ II типа), возникающая на фоне гепарина (нефракционированного или низкомолекулярного). В таких случаях требуется тщательное клиническое наблюдение и оценка количества тромбоцитов не менее одного раза в день. При возникновении тромбоцитопении лечение следует прекратить немедленно.

При появлении тромбоцитопении при применении гепарина (как стандартного, так и низкомолекулярного) следует рассмотреть замену гепарина антитромботическими препаратами другого класса. Если такой антитромботический препарат недоступен, можно рассмотреть замену другим препаратом группы НМГ, если применение гепарина необходимо. В таких случаях количество тромбоцитов следует проверять не реже 1 раза в день и прекратить лечение как можно раньше, поскольку описаны случаи продления начальной тромбоцитопении после замены препарата.

Именно поэтому перед началом лечения следует тщательно расспросить пациента о любых предыдущих случаях.

Манифестация ГИТ всегда неотложное состояние и требует специализированной помощи.

Любое значимое уменьшение количества тромбоцитов (от 30 до 50% от первоначального значения) следует рассматривать как предвестник того, что этот показатель может достичь критического уровня. Если выявлено снижение количества тромбоцитов, обязательно следует принять следующие меры:

1. Немедленно определить количество тромбоцитов.
2. Прекратить лечение гепарином, если снижение количества тромбоцитов подтвердилось и даже прогрессирует, согласно результатам исследования, и отсутствуют другие очевидные причины.

Образец крови следует поместить в цитратную пробирку для проведения исследований агрегации тромбоцитов *in vitro* и иммунологических анализов. Однако в таких ситуациях неотложные меры, которые нужно принять, не базируются на результатах исследований агрегации тромбоцитов *in vitro* или иммунологических анализов, поскольку такие анализы проводят на постоянной основе только специализированные лаборатории и результаты можно получить в лучшем случае только через несколько часов. Однако такие анализы следует сделать для помощи в диагностике данного осложнения, поскольку продолжение терапии гепарином связано с повышением риска тромбоза.

3. Провести профилактику или лечение тромботических осложнений ГИТ.

Если продолжение антикоагулянтного лечения считается необходимым, следует заменить гепарин на антитромботический препарат другого класса – данапароид натрия или лепирудин – назначенный в профилактических или терапевтических дозах соответственно.

В случае замены гепарина антагонистом витамина К (АВК) последний следует назначать только после нормализации уровня тромбоцитов, в противном случае есть риск обострения тромботического эффекта.

Замена гепарина АВК

- Нужно усилить клинический и биологический мониторинг (протромбиновое время, выраженное в МНВ) для контроля эффекта АВК.
- Из-за наличия латентного периода перед развитием полноценного эффекта АИК следует продолжать применение гепарина в эквивалентных дозах настолько долго, насколько это требуется для поддержания МНО, определенного двумя последовательными анализами, в целевом диапазоне.

Анализ анти-Ха-активности

Большинство клинических исследований, подтвердивших эффективность НМГ, было проведено с применением доз, рассчитанных по массе тела пациента, и без особого лабораторного мониторинга, а следовательно, полезность биологического мониторинга как метода контроля оценки эффективности НМГ не установлена. Однако лабораторный мониторинг, основанный на определении анти-Ха-активности, может быть полезен для контроля риска кровотечения в некоторых клинических ситуациях, часто связанных с повышенным риском передозировки.

Эти ситуации встречаются преимущественно при наличии показаний к терапевтическому применению НМГ вследствие введения препарата в соответствующих дозах, а также в случае:

- нарушение функции почек от легкого до умеренного (клиренс, определенный с помощью формулы Кокрофта, составляет от приблизительно 30 до 60 мл/мин): как известно, в отличие от нефракционированного гепарина, НМГ предпочтительно выводится почками, следовательно, любая почечная недостаточность может привести к относительной передозировке; при тяжелом нарушении функции почек противопоказано применение НМГ в терапевтических дозах;
- масса тела пациента отличается от нормальной (пониженная масса или даже кахексия, ожирение);
- кровотечение неустановленной этиологии.

И наоборот, лабораторный мониторинг не рекомендуется при применении профилактических доз, если лечение НМГ соответствует рекомендованным терапевтическим параметрам (особенно относительно продолжительности терапии) и во время гемодиализа.

Для выявления возможной кумуляции после повторного применения следует взять образцы крови во время максимальной активности лекарственного средства (согласно имеющимся данным), т.е.

- примерно через 4 ч после 3-го введения, если препарат вводят подкожно дважды в сутки;
- примерно через 4 ч после 2-го введения, если препарат вводят подкожно один раз в сутки.

Повторный анализ анти-Ха-активности для измерения уровня гепарина в крови (например, каждые 2–3 дня) следует рассматривать в каждом конкретном случае в зависимости от результатов предварительного анализа и обсуждать возможные изменения дозы НМГ.

Каждый из НМГ и каждая схема лечения обеспечивают разные уровни анти-Ха-активности.

Например, для надропарина, согласно имеющимся данным, средние значения ($\pm$ стандартное отклонение) активности, наблюдаемые через 4 часа:

- при разовой дозе 83 МЕ/кг при применении дважды в сутки – $1,01 \pm 0,18$ МЕ,
- при разовой дозе 166 МЕ/кг при применении один раз в сутки – $1,34 \pm 0,15$ МЕ.

Эти средние значения были получены в клинических исследованиях при определении анти-Ха-активности хромогенным (амидолитическим) методом.

Активированное частичное тромбoplastиновое время

Некоторые НМГ могут вызвать умеренное удлинение АЧТВ. Поскольку этот эффект не имеет доказанной клинической значимости, любой мониторинг лечения на основе этого анализа нерезультативный.

Проведение спинальной/эпидуральной анестезии при профилактическом применении НМГ.

Равно как и при применении других антикоагулянтов, сообщалось о редких случаях спинальных гематом, которые приводили к длительному или необратимому параличу, при применении НМГ во время спинальной или эпидуральной анестезии.

Риск возникновения спинальных или эпидуральных гематом, очевидно, выше при установлении эпидуральных катетеров или одновременном применении других препаратов, которые могут влиять на гемостаз, например НПВП,

антиагрегантных препаратов или других антикоагулянтов. Также риск возрастает при повторных люмбальных пункциях и травмировании во время проведения люмбальной пункции.

Следовательно, решение по одновременному назначению нейроаксиальной блокады и антикоагулянтной терапии следует принимать после тщательной оценки индивидуального соотношения польза/риск в следующих случаях:

- у пациентов, уже получающих антикоагулянты, следует тщательно обдумывать пользу нейроаксиальной блокады относительно риска;
- у пациентов с запланированными неэкстренными оперативными вмешательствами с проведением нейроаксиальной блокады следует тщательно обдумывать пользу антикоагулянтной терапии в отношении риска.

Если необходимо предоперационное лечение НМГ (длительный постельный режим, травма) и была выполнена тщательная оценка пользы локорегиональной спинальной анестезии или эпидуральной анестезии или люмбальной пункции, следует соблюдать интервал времени между последней инъекцией надропарина и введением препарата или эпидуральной анестезии, равной не менее 12 часов для профилактических доз и 24 часов для терапевтических доз, учитывая характеристики препарата и профиль риска пациента.

Для пациентов с нарушением функции почек могут рассматриваться более длительные интервалы.

Практически во всех случаях профилактическое лечение НМГ можно начинать через 6–8 часов после окончания процедуры или удаления катетера под тщательным неврологическим мониторингом.

Повторное введение надропарина следует отложить до завершения хирургического вмешательства.

Следует с высокой периодичностью проводить мониторинг состояния пациентов по поводу возникновения симптомов неврологического дефицита, таких как боль в спине, нарушение чувствительности или подвижности (онемение или слабость в ногах), нарушение функции кишечника и/или мочевого пузыря. При выявлении неврологического поражения необходимо безотлагательное лечение.

Медицинская бригада должна пройти подготовку по выявлению таких симптомов. Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщать врачу о возникновении любых из этих симптомов.

В случае подозрения на наличие спинальной гематомы следует начать неотложную диагностику и лечение, включая декомпрессию спинного мозга.

При возникновении значимого или очевидного кровотечения при введении катетера перед началом или восстановлением терапии гепарином следует провести тщательную оценку пользы/риска.

Следует уделять усиленное внимание при одновременном применении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз (т.е. НПВП, аспирин).

Ситуации, сопровождающиеся определенным риском

Следует усилить мониторинг лечения в таких случаях в связи с повышенным риском кровотечений:

- нарушение функции печени;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- язвы желудочно-кишечного тракта или другие органические поражения со склонностью к кровотечениям в анамнезе;
- хориоретинальные сосудистые заболевания;
- период после операций на головном и спинном мозге, на глазах;
- гиперкалиемия;
- следует взвесить все «за» и «против» при выполнении люмбальной пункции, учитывая риск интраспинального кровотечения. Если возможно, люмбальную пункцию следует отложить.

Гепарин может подавлять секрецию альдостерона и приводить к гиперкалиемии.

Это было отмечено прежде всего у пациентов с повышенным уровнем калия в крови и у пациентов с факторами риска (сахарный диабет, ХПН, ранее выявленный метаболический ацидоз или лечение препаратами, которые могут повышать уровень калия, например ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и НПВП).

Риск гиперкалиемии возрастает с увеличением продолжительности лечения, но обычно это носит обратимый характер. При пролонгированном лечении следует контролировать уровень калия у пациентов с факторами риска.

Салицилаты, НПВП и ингибиторы агрегации тромбоцитов

Для профилактики или лечения венозных тромбоэмболических осложнений и для профилактики свертывания крови во время гемодиализа сопутствующее применение ацетилсалициловой кислоты, других салицилатов, нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов агрегации тромбоцитов не

рекомендуется, поскольку они могут увеличивать риск кровотечения. Если применение такой комбинации избежать нельзя, следует проводить тщательное клиническое наблюдение и контроль лабораторных показателей. Во время клинических исследований с проведением лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без патологического зубца Q на ЭКГ надропарин применяли в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 325 мг/сут.

Некроз кожи

Очень редко сообщалось о случаях возникновения некроза кожи. Этому предшествовало появление пурпуры или инфильтрированных болезненных эритематозных элементов с общими симптомами или без них. В таких случаях лечение следует прекратить.

Аллергия на латекс

Защитный колпачок на игле предварительно заполненного шприца содержит латекс, что может вызвать тяжелые аллергические реакции у лиц с аллергией на латекс.

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

Нет данных о влиянии надропарина на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Исследования на животных не показали тератогенного или фетотоксического эффекта надропарина.

Профилактическое применение в первом триместре беременности и лечении

Сегодня клинических данных недостаточно для оценки возможного тератогенного или фетотоксического эффекта надропарина при применении в профилактических дозах в течение первого триместра беременности, а также в терапевтических дозах на протяжении всей беременности.

Следовательно, как мера пресечения профилактические дозы надропарина не следует применять в течение первого триместра беременности, а терапевтические дозы – в течение всего периода беременности.

Профилактическое применение во втором и третьем триместрах беременности

На сегодняшний день в клинической практике при применении надропарина ограниченного количества беременных пациенток (второй и третий триместры) не выявлено никаких свидетельств относительно специфических пороков развития и фетотоксических эффектов. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки последствий влияния препарата при указанных выше условиях.

Следовательно, применение надропарина в профилактических дозах во втором и третьем триместрах беременности не следует рассматривать, кроме случаев, когда терапевтическая польза превышает возможный риск.

Если запланировано проведение эпидуральной анестезии, следует временно остановить, если возможно профилактическое применение гепарина не менее 12 часов до анестезии.

Кормление грудью

Данные по экскреции надропарина в грудное молоко ограничены. Однако всасывание надропарина в желудочно-кишечном тракте у новорожденного теоретически маловероятно, поэтому лечение надропарином не противопоказано при кормлении грудью.

Фертильность

Нет клинических исследований влияния надропарина на фертильность.

Способ применения и дозы

Для подкожного применения однократно (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. Рекомендуются 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 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 дозировки 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 тромбоэмболии 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 тромбоэмболии.

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

Внутрисосудистое введение (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
> 51–70 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)

	≥ 100	
< 50	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 геморрагическим осложнениям. Следует определить количество тромбоцитов и другие показатели коагуляции. Незначительные кровотечения очень редко нуждаются в специфическом лечении, обычно достаточно для уменьшения или отсрочки введения очередной дозы надропарина.

При тяжелых кровотечениях иногда показано применение протамина сульфата, учитывая, что:

- протамин в значительной степени нейтрализует антикоагулянтный эффект надропарина, но некоторая анти-Ха-активность остается;
- эффективность надропарина значительно ниже, чем зарегистрированная при передозировке нефракционированным гепарином;

- перед назначением протамина сульфата следует тщательно оценить соотношение польза/риск, учитывая его побочные эффекты (в том числе анафилактический шок).

В таком случае нейтрализацию осуществляют с помощью медленной внутривенной инъекции протамина (сульфата или гидрохлорида).

Требуемая доза протамина зависит от:

- введенной дозы гепарина (100 антигепариновых единиц протамина нейтрализует активность 100 МЕ анти-Ха НМГ);
- времени, прошедшее после инъекции гепарина, с учетом которого дозу антидота можно снизить.

Полностью нейтрализовать анти-ха-активность, однако, невозможно.

Кроме того, из-за кинетики абсорбции НМГ такая нейтрализация может носить транзиторный характер, поэтому нужно разделить полную рассчитанную дозу протамина на несколько инъекций (от 2 до 4), которые вводят в течение 24 часов.

Проглатывание даже в больших дозах НМГ (такие случаи не зарегистрированы) теоретически не приводит к тяжелым последствиям, поскольку абсорбция средства на желудочном и кишечном уровнях очень низкая.

Побочные реакции

Побочные реакции, приведенные ниже, классифицированы по органам и системам и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Кровь и лимфатическая система

Очень часто: кровотечения различных локализаций, возникающие преимущественно при:

- сопутствующие факторы риска: органические поражения со склонностью к кровоточивости, определенные комбинации препаратов (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), возраст, нарушение функции почек, недостаточная масса тела;
- несоблюдение терапевтических параметров, к которым относится длительность лечения и коррекция дозы в соответствии с массой тела.

Редко:

- Интраспинальные гематомы могут возникать при применении НМГ во время спинальной анестезии, аналгезии или эпидуральной анестезии.
- тромбоцитопения. Существуют два типа тромбоцитопении:
- самый распространенный тип I обычно умеренный ($> 100\,000/\text{мм}^3$), ранний (до 5-го дня) и не требует прекращения лечения;
- редкие случаи тяжелой иммуноаллергической тромбоцитопении (ГИТ) II типа иногда осложняются венозным или артериальным тромбозом; распространенность еще не была оценена по достоинству.
- тромбоцитоз (бессимптомное и обратимое повышение уровня тромбоцитов).

Очень редко: гиперэозинофилия, отдельная или сопровождающаяся кожными реакциями обратима при прекращении лечения.

Иммунная система

Очень редко: аллергические реакции немедленного типа (включая кожные реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм и даже анафилактический шок), которые в некоторых случаях могут требовать прекращения лечения.

Нервная система

Неизвестно: головная боль, мигрень.

Метаболизм и нарушения пищеварения

Очень редко: обратимая гиперкалиемия, связанная с гепарининдуцированным угнетением альдостерона, главным образом у пациентов с факторами риска (см. Особенности применения).

Гепатобилиарная система

Часто: повышение уровня печеночных трансаминаз, обычно обратимое.

Репродуктивная система и молочные железы

Очень редко: приапизм.

Кожа и подкожная ткань

Редко: сыпь, крапивница, эритема, зуд.

Очень редко: некроз кожи, главным образом в месте введения.

Скелетная мускулатура и соединительная ткань

Невозможно: исключить риск остеопороза, поскольку возникает при длительном лечении нефракционированными гепаринами.

Общие нарушения и изменения в месте введения

Очень часто: гематома в месте введения.

Такие нарушения усугубляются, если не соблюдена надлежащая техника инъекции или при использовании материалов для инъекций, не отвечающих требованиям.

В некоторых случаях возможно появление твердых узелков, отражающих воспалительный процесс и не означающих обоснование гепарина. Эти узелки обычно исчезают через несколько дней и не требуют прекращения лечения.

Часто: реакции в месте введения (включая воспаление, зуд, эритему).

Более редко сообщалось также о реакциях гиперчувствительности IV типа и реакциях гиперчувствительности замедленного типа, которые проявлялись в виде контактной экземы.

Редко: кальциноз в месте введения.

Кальциноз чаще возникает у пациентов с измененным уровнем фосфата кальция, например, при хронической почечной недостаточности.

Очень редко: некроз кожи в месте введения.

Таким реакциям могут предшествовать пурпура или болезненные инфильтрированные эритематозные бляшки. Лечение следует прекратить немедленно.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

После регистрации лекарственного средства очень важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях, которые могут быть связаны с применением препарата. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг соотношения риска/пользы применения лекарственного средства. Медицинским работникам следует сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях с помощью национальной системы сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Не храните в холодильнике. Не замораживать.

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
0,3	Неградуированный	2850

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Аспен Нотер Дам де Бондевилль, Франция.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

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