Клексан



Код АТХ:

- B01AB05

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Эноксапарин натрия

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для инъекций прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 шприц
эноксапарин натрия	2000 анти-Ха МЕ

0.2 мл - шприцы стеклянные (тип I) (2) - блистеры (1) - пачки картонные.
0.2 мл - шприцы стеклянные (тип I) (2) - блистеры (5) - пачки картонные.
0.2 мл - шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) - блистеры (1) - пачки картонные.
0.2 мл - шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) - блистеры (5) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 шприц
эноксапарин натрия	4000 анти-Ха МЕ

0.4 мл - шприцы стеклянные (тип I) (2) - блистеры (1) - пачки картонные.
0.4 мл - шприцы стеклянные (тип I) (2) - блистеры (5) - пачки картонные.
0.4 мл - шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) - блистеры (1) - пачки картонные.
0.4 мл - шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) - блистеры (5) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 шприц
эноксапарин натрия	6000 анти-Ха МЕ

0.6 мл - шприцы стеклянные (тип I) (2) - блистеры (1) - пачки картонные.
0.6 мл - шприцы стеклянные (тип I) (2) - блистеры (5) - пачки картонные.

0.6 мл - шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) - блистеры (1) - пачки картонные.
0.6 мл - шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) - блистеры (5) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 шприц
эноксапарин натрия	8000 анти-Xa МЕ

0.8 мл - шприцы стеклянные (тип I) (2) - блистеры (1) - пачки картонные.
0.8 мл - шприцы стеклянные (тип I) (2) - блистеры (5) - пачки картонные.
0.8 мл - шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) - блистеры (1) - пачки картонные.
0.8 мл - шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) - блистеры (5) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 шприц
эноксапарин натрия	10 000 анти-Xa МЕ

1 мл - шприцы стеклянные (тип I) (2) - блистеры (1) - пачки картонные.
1 мл - шприцы стеклянные (тип I) (2) - блистеры (5) - пачки картонные.
1 мл - шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) - блистеры (1) - пачки картонные.
1 мл - шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) - блистеры (5) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Препарат низкомолекулярного гепарина (молекулярная масса около 4500 дальтон: менее 2000 дальтон - < 20%, от 2000 до 8000 дальтон - >68%, более 8000 дальтон - < 18%). Эноксапарин натрия получают щелочным гидролизом бензилового эфира гепарина, выделенного из слизистой оболочки тонкого отдела кишечника свиньи. Его структура характеризуется невосстанавливающимся фрагментом 2-O-сульфо-4-енпиразиносуроновой кислоты и восстанавливающимся фрагментом 2-N,6-O-дисульфо-D-глюкопиранозида. Структура эноксапарина содержит около 20% (в пределах от 15% до 25%) 1,6-ангидропроизводного в восстанавливающемся фрагменте полисахаридной цепи.

В очищенной системе in vitro эноксапарин натрия обладает высокой анти-Xa активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой анти-IIa или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мл). Эта антикоагулянтная активность действует через антитромбин III (AT-III), обеспечивая антикоагулянтную активность у людей. Кроме анти-Xa/IIa активности, также выявлены дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия как у здоровых людей и пациентов, так и на моделях животных. Это включает AT-III-зависимое ингибирование других факторов свертывания как фактор VIIa, активацию высвобождения ингибитора пути тканевого фактора (ПТФ), а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровоток. Эти факторы обеспечивают антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия в целом.

При применении препарата в профилактических дозах, он незначительно изменяет АЧТВ, практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на уровень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов.

Анти-IIa активность в плазме примерно в 10 раз ниже, чем анти-Xa активность. Средняя максимальная анти-IIa активность наблюдается примерно через 3-4 ч после п/к введения и достигает 0.13 МЕ/мл и 0.19 МЕ/мл после повторного введения 1 мг/кг массы тела при двукратном введении и 1.5 мг/кг массы тела при однократном введении соответственно.

Средняя максимальная анти-Xa активность плазмы наблюдается через 3-5 ч после п/к введения препарата и составляет примерно 0.2, 0.4, 1.0 и 1.3 анти-Xa МЕ/мл после п/к введения 20, 40 мг и 1 мг/кг и 1.5 мг/кг соответственно.

Фармакокинетика

Фармакокинетика эноксапарина в указанных режимах дозирования носит линейный характер.

Всасывание и распределение

После повторных п/к введений эноксапарина натрия в дозе 40 мг и в дозе 1.5 мг/кг массы тела 1 раз/сут у здоровых добровольцев C_{ss} достигается ко 2 дню, причем AUC в среднем на 15% выше, чем после однократного введения. После повторных п/к введений эноксапарина натрия в суточной дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза/сут C_{ss} достигается через 3-4 дня, причем AUC в среднем на 65% выше, чем после однократного введения и средние значения C_{max} составляют соответственно 1.2 МЕ/мл и 0.52 МЕ/мл.

Биодоступность эноксапарина натрия при п/к введении, оцениваемая на основании анти-Xa активности, близка к 100%. V_d эноксапарина натрия (по анти-Xa активности) составляет примерно 5 л и приближается к объему крови.

Метаболизм

Эноксапарин натрий в основном биотрансформируется в печени путем десульфатирования и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью.

Выведение

Эноксапарин натрий является препаратом с низким клиренсом. После в/в введения в течение 6 ч в дозе 1.5 мг/кг массы тела среднее значение клиренса анти-Ха в плазме составляет 0.74 л/ч.

Выведение препарата носит монофазный характер. $T_{1/2}$ составляет 4 ч (после однократного п/к введения) и 7 ч (после многократного введения препарата). 40% от введенной дозы выводится почками, причем 10% - в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Возможна задержка выведения эноксапарина натрия у пожилых пациентов в результате снижения функции почек.

У пациентов с нарушениями функции почек отмечается уменьшение клиренса эноксапарина натрия. У пациентов с легким (КК 50-80 мл/мин) и умеренным (КК 30-50 мл/мин) нарушением функции почек после повторного п/к введения 40 мг эноксапарина натрия 1 раз/сут происходит увеличение активности анти-Ха, представленной AUC. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 30 мл/мин) при повторном п/к введении препарата в дозе 40 мг 1 раз/сут AUC в равновесном состоянии в среднем на 65% выше.

У пациентов с избыточной массой тела при п/к введении препарата клиренс несколько меньше. Если не делать поправку дозы с учетом массы тела пациента, то после однократного п/к введения эноксапарина натрия в дозе 40 мг анти-Ха активность будет на 50% выше у женщин с массой тела менее 45 кг и на 27% выше у мужчин с массой тела менее 57 кг, по сравнению с пациентами с обычной средней массой тела.

Показания к применению:

— профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно ортопедических и общехирургических операциях;

— профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний (острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации III или IV функционального класса по классификации NYHA, острая дыхательная недостаточность, тяжелая острая инфекция, острые ревматические заболевания в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования);

— лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без тромбоэмболии легочной артерии;

— профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при продолжительности сеанса не более 4 ч);

— лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой;

— лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству.

Относится к болезням:

- Инфекции
- Миокардит
- Ревматизм
- Ревматические заболевания
- Сердечная недостаточность
- Стенокардия
- Тромбоз
- Тромбоэмболия

Противопоказания:

— состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения (угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающая аневризма аорты /за исключением хирургического вмешательства/, геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тяжелая эноксапарин- или гепарин-индуцированная тромбоцитопения);

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— повышенная чувствительность к эноксапарину, гепарину и его производным, включая другие низкомолекулярные

гепарины.

Не рекомендуется применение препарата у беременных с искусственными клапанами сердца.

С *осторожностью* применяют при следующих состояниях: нарушениях гемостаза (в т.ч. гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, болезнь Виллебранда), тяжелый васкулит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки или другие эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, недавно перенесенный ишемический инсульт, неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия, диабетическая или геморрагическая ретинопатия, тяжелый сахарный диабет, недавно перенесенная или предполагаемая неврологическая или офтальмологическая операции, проведение спинальной или эпидуральной анестезии (потенциальная опасность развития гематомы), спинномозговая пункция (недавно перенесенная), недавние роды, бактериальный эндокардит (острый или подострый), перикардит или перикардиальный выпот, почечная и/или печеночная недостаточность, внутриматочная контрацепция, тяжелая травма (особенно ЦНС), открытые раны с большой раневой поверхностью, одновременный прием препаратов, влияющих на систему гемостаза.

Компания не располагает данными по клиническому применению препарата Клексан при следующих состояниях: активный туберкулез, лучевая терапия (недавно проведенная).

Способ применения и дозы:

За исключением особых случаев (лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозное или с помощью чрескожного коронарного вмешательства и профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа), эноксапарин натрия вводят глубоко п/к. Инъекции желательно проводить в положении больного лежа. При использовании предварительно заполненных шприцев на 20 мг и 40 мг во избежание потери препарата перед инъекцией не надо удалять пузырьки воздуха из шприца. Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую переднелатеральную или заднелатеральную поверхность живота. Иглу необходимо ввести вертикально (не сбоку) в кожную складку на всю длину, собранную и удерживаемую до завершения инъекции между большим и указательным пальцами. Складку кожи отпускают только после завершения инъекции. Не следует массировать место инъекции после введения препарата.

Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к применению.

Препарат нельзя вводить в/м!

Профилактика венозных тромбозов и эмболии при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях

Больным с умеренным риском развития тромбозов и эмболии (общехирургические операции) рекомендуемая доза Клексана составляет 20 мг 1 раз/сут п/к. Первая инъекция производится за 2 ч до хирургического вмешательства.

Больным с высоким риском развития тромбозов и эмболии (общехирургические операции и ортопедические операции) препарат рекомендуется в дозе 40 мг 1 раз/сут п/к, первая доза вводится за 12 ч до хирургического вмешательства, или 30 мг 2 раза/сут п/к с началом введения через 12-24 ч после операции.

Длительность лечения препаратом Клексан в среднем составляет 7-10 дней. При необходимости терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется риск развития тромбоза и эмболии (например, в ортопедии Клексан назначается в дозе 40 мг 1 раз/сут в течение 5 недель).

Особенности назначения Клексана при спинальной/эпидуральной анестезии, а также при процедурах коронарной реваскуляризации описаны в разделе "Особые указания".

Профилактика венозных тромбозов и эмболии у больных, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний

Рекомендуемая доза препарата Клексан составляет 40 мг 1 раз/сут п/к в течение 6-14 дней.

Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии

Препарат вводят п/к из расчета 1.5 мг/кг массы тела 1 раз/сут или в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза/сут. У больных с осложненными тромбоэмболическими нарушениями препарат рекомендуется применять в дозе 1 мг/кг 2 раза/сут.

Длительность лечения в среднем составляет 10 дней. Желательно сразу же начать терапию непрямыми антикоагулянтами, при этом терапию Клексаном необходимо продолжать до достижения достаточного антикоагулянтного эффекта, т.е. МНО должно составлять 2-3.

Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа

Доза Клексана составляет в среднем 1 мг/кг массы тела. При высоком риске развития кровотечения дозу следует снизить до 0.5 мг/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или 0.75 мг при одинарном сосудистом доступе.

При **гемодиализе** препарат следует вводить в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной

дозы, как правило, достаточно для 4-часового сеанса, однако, при обнаружении фибриновых колец при более продолжительном гемодиализе можно дополнительно ввести препарат из расчета 0.5-1 мг/кг массы тела.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

Клексан вводят из расчета 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч п/к, при одновременном назначении ацетилсалициловой кислоты в дозе 100-325 мг 1 раз/сут. Средняя продолжительность терапии составляет 2-8 дней (до стабилизации клинического состояния больного).

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозное или с помощью чрескожного коронарного вмешательства

Лечение начинают с в/в болюсного введения эноксапарина натрия в дозе 30 мг и сразу же после него (в пределах 15 мин) проводят п/к введение эноксапарина натрия в дозе 1 мг/кг (причем при проведении первых двух п/к инъекций максимально можно вводить по 100 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы следует вводить каждые 12 ч из расчета 1 мг/кг массы тела (т.е. при массе тела более 100 кг доза может превышать 100 мг).

У **пациентов в возрасте 75 лет и старше** не применяется первоначальное в/в болюсное введение. Эноксапарин натрия вводят п/к в дозе 0.75 мг/кг каждые 12 ч (причем, при проведении первых двух п/к инъекций максимально можно вводить по 75 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы следует вводить каждые 12 ч из расчета 0.75 мг/кг массы тела (т.е. при массе тела более 100 кг доза может превышать 75 мг).

При комбинации с тромболитиками (фибрин-специфическими и фибрин-неспецифическими) эноксапарин натрия следует вводить в интервале от 15 мин до начала тромболитической терапии до 30 мин после нее. Как можно скорее после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST следует одновременно начинать прием ацетилсалициловой кислоты и, если нет противопоказаний, он должен продолжаться в течение не менее 30 дней в дозах от 75 до 325 мг ежедневно.

Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом составляет 8 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации составляет менее 8 дней.

Болюсное введение эноксапарина натрия следует проводить через венозный катетер и эноксапарин натрия нельзя смешивать или вводить вместе с другими лекарственными препаратами. Для того чтобы избежать присутствия в системе следов других лекарственных веществ и их взаимодействия с эноксапарином натрия венозный катетер следует промывать достаточным количеством 0.9% раствора натрия хлорида или декстрозы перед и после в/в болюсного введения эноксапарина натрия. Эноксапарин натрия можно безопасно вводить с 0.9% раствором натрия хлорида и 5% раствором декстрозы.

Для проведения болюсного введения эноксапарина натрия в дозе 30 мг при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST из стеклянных шприцев 60 мг, 80 мг и 100 мг удаляют излишнее количество препарата с тем, чтобы в них оставалось только 30 мг (0.3 мл). Дозу 30 мг можно непосредственно вводить в/в.

Для проведения в/в болюсного введения эноксапарина натрия через венозный катетер можно использовать предварительно заполненные шприцы для п/к введения препарата 60 мг, 80 мг и 100 мг. Рекомендуется использовать шприцы 60 мг, т.к. это уменьшает количество удаляемого из шприца препарата. Шприцы 20 мг не используются, т.к. в них недостаточно препарата для болюсного введения 30 мг эноксапарин натрия. Шприцы 40 мг не используются, т.к. на них отсутствуют деления и поэтому невозможно точно отмерить количество в 30 мг.

У пациентов, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство, в случае, если последняя п/к инъекция эноксапарин натрия была проведена менее чем за 8 ч до раздувания введенного в место сужения коронарной артерии баллонного катетера, дополнительного введения эноксапарина натрия не требуется. Если же последняя п/к инъекция эноксапарина натрия проводилась более чем за 8 ч до раздувания баллонного катетера, следует произвести в/в дополнительное болюсное введение эноксапарина натрия в дозе 0.3 мг/кг.

Для повышения точности дополнительного болюсного введения малых объемов в венозный катетер при проведении чрескожных коронарных вмешательств рекомендуется развести препарат до концентрации 3 мг/мл. Разведение раствора рекомендуется производить непосредственно перед использованием.

Для получения раствора эноксапарина натрия с концентрацией 3 мг/мл с помощью предварительно наполненного шприца 60 мг рекомендуется использовать емкость с инфузионным раствором 50 мл (т.е. с 0.9% раствором натрия хлорида или 5% раствора декстрозы). Из емкости с инфузионным раствором с помощью обычного шприца извлекается и удаляется 30 мл раствора. Эноксапарин натрия (содержимое шприца для п/к введения 60 мг) вводят в оставшиеся в емкости 20 мл инфузионного раствора. Содержимое емкости с разведенным раствором эноксапарин натрия осторожно перемешивают. Для введения с помощью шприца извлекают необходимый объем разведенного раствора эноксапарина натрия, который рассчитывают по формуле:

Объем разведенного раствора = масса тела пациента (кг)×0.1 или с помощью представленной ниже таблицы.

Масса тела (кг)	Необходимая доза 0.3 мг/кг (мг)	Необходимый для введения объем раствора, разведенного до

		концентрации 3 мг/мл (мл)
45	13.5	4.5
50	15	5
55	16.5	5.5
60	18	6
65	19.5	6.5
70	21	7
75	22.5	7.5
80	24	8
85	25.5	8.5
90	27	9
95	28.5	9.5
100	30	10

Пациенты пожилого возраста. За исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (см. выше) для всех других показаний снижения доз эноксапарина натрия у пациентов пожилого возраста, если у них отсутствует нарушение функции почек, не требуется.

Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) дозу эноксапарина натрия снижают в соответствии с представленными ниже таблицами, т.к. у этих пациентов происходит накопление препарата.

При применении препарата с *лечебной целью* рекомендуется следующая коррекция режима дозирования:

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при почечной недостаточности тяжелой степени
1 мг/кг п/к 2 раза/сут	1 мг/кг п/к 1 раз/сут
1.5 мг п/к 1 раз/сут	1 мг/кг п/к 1 раз/сут
Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов < 75 лет	
Однократно: болюсное в/в введение 30 мг + 1 мг/кг п/к; с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 2 раза/сут (максимально 100 мг для каждой из двух первых п/к инъекций)	Однократно: болюсное в/в введение 30 мг + 1 мг/кг п/к; с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 1 раз/сут (максимально 100 мг для первой п/к инъекции)
Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов ≥75 лет	
0.75 мг/кг п/к 2 раза/сут без первоначального болюсного введения (максимально 75 мг для каждой из двух первых п/к инъекций)	1 мг/кг п/к 1 раз/сут без первоначального болюсного введения (максимально 100 мг для первой п/к инъекции)

При применении препарата с *профилактической целью* рекомендуется следующая коррекция режима дозирования:

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при почечной недостаточности тяжелой степени
40 мг п/к 1 раз/сут	20 мг п/к 1 раз/сут
20 мг п/к 1 раз/сут	20 мг п/к 1 раз/сут

Побочное действие:

Изучение побочных эффектов эноксапарина натрия проводилось более чем у 15 000 пациентов, участвующих в клинических исследованиях, из них у 1776 пациентов - при профилактике венозных тромбозов и эмболии при общехирургических и ортопедических операциях, у 1169 пациентов - при профилактике венозных тромбозов и эмболии у пациентов, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний, у 559 пациентов - при лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии, у 1578 пациентов - при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, у 10 176 пациентов - при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Режим введения эноксапарина натрия отличался в зависимости от показаний. При профилактике венозных тромбозов и эмболии при общехирургических и ортопедических операциях или у пациентов, находящихся на постельном режиме, вводилось 40 мг п/к 1 раз/сут. При лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее пациенты получали эноксапарин натрия из расчета 1 мг/кг массы тела п/к каждые 12 ч или 1.5 мг/кг массы тела п/к 1 раз/сут. При лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q доза эноксапарина натрия составляла 1 мг/кг массы тела п/к каждые 12 ч, а в случае инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST проводилось болюсное введение в дозе

30 мг с последующим введением в дозе 1 мг/кг массы тела п/к каждые 12 ч.

Нежелательные реакции были классифицированы по частоте возникновения следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 - <1/10), нечасто (≥1/1000 - <1/100), редко (≥1/10 000 - <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (по имеющимся данным частоту встречаемости нежелательной реакции оценить не представляется возможным). Нежелательные реакции, наблюдавшиеся после выхода препарата на рынок, были отнесены к группе "частота неизвестна".

Со стороны свертывающей системы крови:

Кровотечение

В клинических исследованиях кровотечения были наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями. К ним относились большие кровотечения, наблюдавшиеся у 4.2% пациентов (кровотечение считалось большим, если оно сопровождалось снижением содержания гемоглобина на 2 г/л и более, требовало переливания 2 или более доз компонентов крови, а также если было забрюшинным или внутричерепным). Некоторые из этих случаев были летальными.

Как и при применении других антикоагулянтов, при применении эноксапарина натрия возможно возникновение кровотечения, особенно при наличии факторов риска, способствующих развитию кровотечения, при проведении инвазивных процедур или применении препаратов, нарушающих гемостаз.

При описании кровотечений ниже знак "*" означает указание на следующие виды кровотечений: гематома, экхимозы (кроме развившихся на месте инъекции), раневые гематомы, гематурия, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения.

Очень часто - кровотечения* при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без нее.

Часто - кровотечения* при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Нечасто - забрюшинные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния у пациентов при лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее, а также при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

Редко - забрюшинные кровотечения при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и при лечении нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q.

Тромбоцитопения и тромбоцитоз

Очень часто - тромбоцитоз (количество тромбоцитов в периферической крови более 400×10^9/л) при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без нее.

Часто - тромбоцитоз при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST; тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без нее, а также при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

Нечасто - тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q.

Очень редко - иммунно-аллергическая тромбоцитопения при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Другие клинически значимые нежелательные реакции вне зависимости от показаний

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы по системно-органным классам, даны с указанием определенной выше частоты их возникновения и в порядке уменьшения их тяжести.

Со стороны иммунной системы: часто - аллергические реакции; редко - анафилактические и анафилактоидные реакции.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто - повышение активности печеночных ферментов, главным образом, повышение активности трансаминаз более чем в 3 раза превышающее ВГН.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - крапивница, зуд, эритема; нечасто - буллезный дерматит.

Общие расстройства и нарушения в месте инъекции: часто - гематома, боль, отек в месте инъекции, кровотечение, реакции повышенной чувствительности, воспаление, образование уплотнений в месте инъекции; нечасто - раздражение в месте инъекции, некроз кожи в месте инъекции.

Лабораторные и инструментальные данные: редко - гиперкалиемия.

Данные, полученные после выхода препарата на рынок

Следующие нежелательные реакции отмечались во время постмаркетингового применения препарата Клексан. Об этих побочных реакциях имелись спонтанные сообщения, и их частота была определена как "частота неизвестна" (не может быть установлена по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы: анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок.

Со стороны нервной системы: головная боль.

Со стороны свертывающей системы крови: при применении эноксапарина натрия на фоне спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной пункции отмечались случаи развития спинальной гематомы (или нейроаксиальной гематомы). Эти реакции приводили к развитию неврологических нарушений различной степени тяжести, включая стойкий или необратимый паралич.

Со стороны системы кроветворения: геморрагическая анемия; случаи развития иммунно-аллергической тромбоцитопении с тромбозом; в некоторых случаях тромбоз осложнялся развитием инфаркта органов или ишемии конечностей; эозинофилия.

Со стороны кожи подкожных тканей: в месте инъекции может развиться кожный васкулит, некроз кожи, которым обычно предшествует появление пурпуры или эритематозных папул (инфильтрированных и болезненных); в этих случаях терапию препаратом Клексан следует прекратить; возможно образование твердых воспалительных узелков-инфильтратов в месте инъекций препарата, которые исчезают через несколько дней и не являются основанием для отмены препарата; алопеция.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатоцеллюлярное поражение печени; холестатическое поражение печени.

Со стороны костно-мышечной системы: остеопороз при длительной терапии (более 3 мес).

Передозировка:

Симптомы: случайная передозировка при в/в, экстракорпоральном или п/к введении может привести к геморрагическим осложнениям. При приеме внутрь даже в больших дозах всасывание препарата маловероятно.

Лечение: в качестве нейтрализующего средства показано медленное в/в введение протамина сульфата, доза которого зависит от дозы введенного Клексана. При этом необходимо принимать во внимание, что 1 мг протамина нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг эноксапарина, если Клексан был введен не более чем за 8 ч до введения протамина. 0.5 мг протамина нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексана, если он был введен более 8 ч назад или при необходимости введения второй дозы протамина. Если же после введения Клексана прошло более 12 ч, то введение протамина не требуется. Однако даже при введении протамина сульфата в высоких дозах анти-Ха активность Клексана полностью не нейтрализуется (максимально на 60%).

Применение при беременности и кормлении грудью:

Сведений о том, что эноксапарин натрия проникает через плацентарный барьер во II триместре, нет, отсутствует соответствующая информация относительно I и III триместров беременности.

Т.к. отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования у беременных женщин, а исследования на животных не всегда прогнозируют реакцию на введение эноксапарина натрия при беременности у человека, Клексан следует применять при беременности только в тех случаях, когда имеется настоятельная необходимость его применения, установленная врачом.

Неизвестно, выделяется ли неизмененный эноксапарин натрия с грудным молоком. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери препаратом Клексан.

Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца

Применение препарата Клексан для профилактики тромбообразования у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно. В клиническом исследовании беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца при применении эноксапарина натрия в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза/сут для уменьшения риска тромбозов и эмболий, у 2 из 8 женщин образовался тромб, приведший к блокированию клапанов сердца и к смерти матери и плода.

Имеются отдельные постмаркетинговые сообщения о тромбозе клапанов сердца у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца, получавших лечение эноксапарином для профилактики тромбообразования.

Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца имеют высокий риск развития тромбоза и эмболии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Клексан нельзя смешивать с другими препаратами!

Не следует чередовать применение эноксапарина натрия и других низкомолекулярных гепаринов, т.к. они отличаются друг от друга способом производства, молекулярным весом, специфической анти-Ха активностью, единицами измерения и дозировкой. И, как следствие этого, у препаратов различные фармакокинетика и биологическая активность (анти-IIa активность, взаимодействие с тромбоцитами).

С салицилатами системного действия, ацетилсалициловой кислотой, НПВС (включая кеторолак), декстраном с молекулярной массой 40 кДа, тиклопидином и клопидогрелом, системными ГКС, тромболитиками или антикоагулянтами, другими антитромбоцитарными препаратами (включая антагонисты гликопротеина IIb/IIIa) возрастает риск развития кровотечения.

Особые указания и меры предосторожности:

Общие

Низкомолекулярные гепарины не являются взаимозаменяемыми, т.к. они различаются по процессу производства, молекулярной массе, специфической анти-Ха активности, единицам дозирования и режиму дозирования, с чем связаны различия в их фармакокинетике и биологической активности (антитромбиновая активность и взаимодействие с тромбоцитами). Поэтому требуется строго выполнять рекомендации по применению для каждого препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов.

Кровотечение

Как и при применении других антикоагулянтов, при применении препарата Клексан возможно развитие кровотечений любой локализации. При развитии кровотечения необходимо найти его источник и проводить соответствующее лечение.

Кровотечение у пациентов пожилого возраста

При применении препарата Клексан в профилактических дозах у пациентов пожилого возраста не было выявлено тенденции к увеличению кровоточивости.

При применении препарата в терапевтических дозах у пациентов пожилого возраста (особенно в возрасте ≥80 лет) существует повышенный риск развития кровотечений. Рекомендуется проведение тщательного наблюдения за состоянием таких пациентов.

Одновременное применение других препаратов, влияющих на гемостаз

Рекомендуется, чтобы применение препаратов, способных нарушать гемостаз (салицилатов, в т.ч. ацетилсалициловой кислоты, НПВС, включая кеторолак; декстрана с молекулярной массой 40 кДа, тиклопидина, клопидогрела; ГКС, тромболитиков, антикоагулянтов, антиагрегантов, включая антагонисты гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa), было прекращено до начала лечения эноксапарином натрия, за исключением случаев, когда их применение является строго показанным. Если показаны комбинации эноксапарина натрия с этими препаратами, то следует проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек существует риск развития кровотечения в результате увеличения системной экспозиции эноксапарина натрия.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин) рекомендуется проводить коррекцию дозы как при профилактическом, так и терапевтическом применении препарата. Хотя не требуется проводить коррекцию дозы у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин или КК 50-80 мл/мин), рекомендуется проведение тщательного контроля состояния таких пациентов.

Низкая масса тела

Увеличение анти-Ха активности эноксапарина натрия при его профилактическом применении у женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг может приводить к повышенному риску развития кровотечений. Рекомендуется проведение тщательного контроля состояния таких пациентов.

Пациенты с ожирением

У пациентов с ожирением повышен риск развития тромбозов и эмболий. Безопасность и эффективность применения эноксапарина в профилактических дозах у пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м^2) до конца не определены, и нет

общего мнения по коррекции дозы. Таких пациентов следует тщательно наблюдать на предмет развития симптомов и признаков тромбозов и эмболий.

Контроль количества тромбоцитов в периферической крови

Риск развития антитело-опосредованной гепарин-индуцированной тромбоцитопении существует и при применении низкомолекулярных гепаринов. Тромбоцитопения обычно развивается между 5-м и 21-м днями после начала терапии эноксапарином натрия. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать количество тромбоцитов в периферической крови до начала лечения препаратом Клексан и во время его применения. При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30-50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить эноксапарин натрия и перевести пациента на другую терапию.

Спинальная/эпидуральная анестезия

Как и при применении других антикоагулянтов, описаны случаи возникновения нейроаксиальных гематом при применении препарата Клексан при одновременном проведении спинальной/эпидуральной анестезии с развитием стойкого или необратимого паралича. Риск возникновения этих явлений снижается при применении препарата в дозе 40 мг или ниже. Риск повышается при применении препарата Клексан в более высоких дозах, а также при использовании постоянных катетеров после операции, или при одновременном применении дополнительных препаратов, влияющих на гемостаз, таких как НПВС. Риск также повышается при травматически проведенной или повторной спинномозговой пункции или у пациентов, имеющих в анамнезе указания на перенесенные операции в области позвоночника или деформацию позвоночника.

Для снижения возможного риска кровотечения, связанного с применением эноксапарина натрия и проведением эпидуральной или спинальной анестезии/анальгезии необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление катетера лучше проводить при низком антикоагулянтном эффекте эноксапарина натрия.

Установку или удаление катетера следует проводить спустя 10-12 ч после применения препарата Клексан в профилактических дозах для профилактики тромбозе глубоких вен. В тех случаях, когда пациенты получают эноксапарин натрия в более высоких дозах (1 мг/кг 2 раза/сут или 1.5 мг/кг 1 раз/сут), данные процедуры следует отложить на более длительный промежуток времени (24 ч). Последующее введение препарата следует осуществлять не ранее чем через 2 ч после удаления катетера.

Если по назначению врача применяется антикоагулянтная терапия во время проведения эпидуральной/спинальной анестезии, необходимо особо тщательное постоянное наблюдение за пациентом для выявления любых неврологических симптомов, таких как: боли в спине, нарушения сенсорных и моторных функций (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушения функции кишечника и/или мочевого пузыря. Пациента необходимо проинструктировать о необходимости немедленного информирования врача при возникновении вышеописанных симптомов. При обнаружении симптомов, характерных для гематомы спинного мозга, необходима срочная диагностика и лечение, включающее при необходимости спинальную декомпрессию.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

С особой осторожностью препарат Клексан следует применять у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о гепарин-индуцированной тромбоцитопении в сочетании с тромбозом или без него.

Риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении может сохраняться в течение нескольких лет. Если на основании данных анамнеза предполагается наличие гепарин-индуцированной тромбоцитопении, то тесты на агрегацию тромбоцитов in vitro имеют ограниченное значение при прогнозировании риска ее развития. Решение о назначении препарата Клексан в таком случае можно принимать только после консультации с соответствующим специалистом.

Чрескожная коронарная ангиопластика

С целью минимизации риска кровотечения, связанного с инвазивной сосудистой инструментальной манипуляцией при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q и острого миокарда с подъемом сегмента ST, следует строго соблюдать рекомендованные интервалы между введением препарата Клексан и проведением этих процедур. Это необходимо для того, чтобы достигнуть гемостаза после проведения чрескожного коронарного вмешательства. При использовании закрывающего устройства интродьюсер бедренной артерии может быть удален немедленно. При применении мануальной компрессии интродьюсер бедренной артерии следует удалить через 6 ч после последней в/в или п/к инъекции эноксапарина натрия. Если лечение эноксапарином натрия продолжается, то следующую дозу следует вводить не ранее чем через 6-8 ч после удаления интродьюсера бедренной артерии. Необходимо следить за местом введения интродьюсера, чтобы своевременно выявить признаки кровотечения и образования гематомы.

Пациенты с механическими искусственными клапанами сердца

Применение препарата Клексан для профилактики тромбообразования у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно. Имеются отдельные сообщения о развитии тромбоза клапанов сердца у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца на фоне терапии эноксапарином натрия для профилактики тромбообразования. Оценка этих сообщений ограничена из-за наличия конкурирующих факторов, способствующих развитию тромбоза искусственных клапанов сердца, включая основное заболевание, и из-за недостаточности клинических данных.

Лабораторные тесты

В дозах, применяемых для профилактики тромбоэмболических осложнений, препарат Клексан существенно не влияет на время кровотечения и показатели свертывания крови, а также на агрегацию тромбоцитов или на связывание их с фибриногеном.

При повышении дозы может удлиняться АЧТВ и активированное время свертывания крови. Увеличение АЧТВ и активированного времени свертывания не находятся в прямой линейной зависимости от увеличения антикоагулянтной активности препарата, поэтому нет необходимости в их мониторинге.

Профилактика венозных тромбозов и эмболии у пациентов с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме

В случае развития острой инфекции, острых ревматических состояний профилактическое назначение эноксапарина натрия оправдано только в том случае, если вышеперечисленные состояния сочетаются с одним из нижеперечисленных факторов риска венозного тромбообразования: возраст более 75 лет, злокачественные новообразования, тромбозы и эмболии в анамнезе, ожирение, гормональная терапия, сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат Клексан не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

При нарушениях функции почек

С осторожностью применять при почечной недостаточности.

При нарушениях функции печени

С осторожностью применять при печеночной недостаточности.

Применение в пожилом возрасте

У **лиц 75 лет и старше** не применяется первоначальное в/в болюсное введение. Эноксапарин натрия вводится п/к в дозе 0.75 мг/кг каждые 12 ч (причем, при проведении первых двух п/к инъекций максимально может вводиться по 75 мг эноксапарин натрия). Затем все последующие п/к дозы вводятся каждые 12 ч из расчета 0.75 мг/кг массы тела (т.е. при массе тела более 100 кг доза может превышать 75 мг).

Применение в детском возрасте

Противопоказание: возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Kleksan