

## Зигрис



### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)  
[Госреестр](#) [Википедия](#)  
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

**Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** от белого до почти белого цвета.

	<b>1 фл.</b>
дротрекогин альфа (активированный)	5 мг

*Вспомогательные вещества:* натрия хлорид, натрия цитрат (эквивалентный цитрат-иону), сахароза.

Флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

**Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** от белого до почти белого цвета.

	<b>1 фл.</b>
дротрекогин альфа (активированный)	20 мг

*Вспомогательные вещества:* натрия хлорид, натрия цитрат (эквивалентный цитрат-иону), сахароза.

Флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

### Фармакологические свойства:

#### Фармакодинамика

Антикоагулянт. Активированный протеин С оказывает антитромботическое действие путем ингибирования Va и VIIIa факторов свертывания крови. Данные, полученные в условиях *in vitro*, указывают на то, что активированный протеин С оказывает не прямое профибринолитическое действие, благодаря своей способности подавлять ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и ограничивать выработку активированного тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза. Кроме того, данные экспериментов *in vitro* указывают на то, что активированный протеин С обладает противовоспалительным действием, обусловленным подавлением фактора некроза опухолей, синтезируемого моноцитами, блокированием адгезии лейкоцитов к селектинам, а также ограничением тромбин-индуцированной воспалительной реакции в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла.

Механизм, благодаря которому дротрекогин альфа снижает смертность пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, до конца не выяснен. У пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, инфузия дротрекогина альфа в течение 48 или 96 ч приводила к дозозависимому снижению уровня D-димера и IL-6. По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у пациентов, получавших дротрекогин альфа, наблюдалось более быстрое снижение уровня D-димера, ИАП-1, уровня тромбин-антитромбина, протромбина F1.2, IL-6, более быстрое повышение протеина С и антитромбина, а также нормализация уровня плазминогена. Основываясь на длительности инфузии, было установлено, что максимальное фармакодинамическое действие дротрекогина альфа на уровень D-димера наблюдается к концу 96 часа инфузии в дозе 24 мкг/кг/ч.

#### Фармакокинетика

##### Всасывание и распределение

Дротрекогин альфа и эндогенный человеческий активированный протеин С инактивируются эндогенными ингибиторами протеазы плазмы. Концентрация активированного протеина С в плазме у здоровых субъектов и у пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, обычно ниже уровня минимально определяемой концентрации.

У пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, инфузия дротрекогина альфа (активированного) в дозе от 12 мкг/кг/ч до 30 мкг/кг/ч быстро создает  $C_{ss}$ , которая пропорциональна интенсивности инфузии. Средний клиренс дротрекогина альфа составляет 40 л/ч (от 27 до 52 л/ч). Средняя  $C_{ss}$ , равная 45 нг/мл (от 35 до 62 нг/мл), достигалась в течение 2 ч от начала инфузии. У большинства пациентов концентрация дротрекогина альфа в плазме падала ниже предела количественного определения, равного 10 нг/мл, в течение 2 ч с момента прекращения инфузии.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У взрослых пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, были выявлены минимальные различия в значениях плазменного клиренса дротрекогина альфа (активированного) в зависимости от возраста, пола, выраженности нарушений функций печени или почек; изменение дозы при этом не требовалось.

Плазменный клиренс дротрекогина альфа (активированного) у пациентов с тяжелым сепсисом, был приблизительно на 50% выше, чем у здоровых субъектов.

У несептических пациентов, находящихся на гемодиализе, средний плазменный клиренс дротрекогина альфа (активированного) при введении препарата не в дни проведения гемодиализа составлял  $30 \pm 8$  л/ч. У несептических пациентов, у которых проводился перитонеальный диализ, плазменный клиренс дротрекогина альфа (активированного) составлял  $23 \pm 4$  л/ч. Такие показатели плазменного клиренса практически не отличались от показателей, наблюдавшихся у здоровых субъектов - ( $28 \pm 9$  л/ч) ( $n=190$ ).

По-видимому, показатели фармакокинетики дротрекогина альфа (активированного) при дозе 24 мкг/кг/ч не различаются у детей и взрослых, страдающих тяжелым сепсисом.

## **Показания к применению:**

— сепсис, сопровождающийся острой полиорганной недостаточностью, с высоким риском смерти.

## **Относится к болезням:**

- [Сепсис](#)

## **Противопоказания:**

- продолжающееся внутреннее кровотечение;
- недавно перенесенный (в течение 3 предшествующих месяцев) геморрагический инсульт;
- недавно перенесенная (в течение 2 предшествующих месяцев) внутричерепная операция или операция на спинном мозге, или тяжелая черепно-мозговая травма;
- травма, сопровождающаяся высоким риском развития угрожающих жизни кровотечений;
- наличие эпидурального катетера;
- внутричерепные опухоли/образования или признаки мозговой грыжи;
- выявленная повышенная чувствительность к дротрекогину альфа (активированному) или другим веществам, входящим в состав препарата.

## **Способ применения и дозы:**

Зигрис следует вводить в/в со скоростью 24 мкг/кг/ч, при этом продолжительность инфузии должна составлять 96 ч.

После прерывания инфузии, введение Зигриса следует возобновлять со скоростью 24 мкг/кг/ч. Увеличение дозы или болюсное введение Зигриса не рекомендуется.

## **Правила приготовления и введения препарата**

При подготовке Зигриса к в/в введению следует использовать соответствующую асептическую технику.

Следует рассчитать требуемую дозу и пронумеровать необходимое число флаконов Зигриса. Каждый флакон Зигриса содержит 5 мг или 20 мг препарата. Флаконы содержат избыток Зигриса для обеспечения количества, указанного на этикетке.

Содержимое флакона 5 мг следует развести в 2.5 мл стерильной воды для инъекций, а содержимое флакона 20 мг - в 10 мл стерильной воды для инъекций. Концентрация препарата в полученном таким образом растворе составит приблизительно 2 мг/мл. Следует медленно добавлять воду для инъекций к содержимому флакона, не переворачивая и не встряхивая его, затем осторожно взболтать каждый флакон до тех пор, пока содержащийся в нем лиофилизат полностью не растворится.

Полученный раствор Зигриса должен быть дополнительно разведен стерильным 0.9% раствором натрия хлорида для в/в введения. Следует медленно набрать соответствующее количество раствора Зигриса из флакона и добавить его в контейнер капельницы, содержащий 0.9% стерильный раствор натрия хлорида. При добавлении Зигриса следует направлять струю раствора на стенку контейнера капельницы так, чтобы уменьшить взбалтывание раствора. Затем следует аккуратно перевернуть контейнер, чтобы гомогенизировать раствор. Нельзя транспортировать контейнер с капельницей с использованием механических систем доставки.

В связи с тем, что в состав Зигриса не входят антибактериальные консерванты, раствор для в/в введения следует готовить сразу после разведения Зигриса во флаконе (флаконах). Если флаконы с разведенным Зигрисом не используются немедленно, их можно хранить при комнатной температуре от 15° до 30°C. Однако, эти флаконы должны быть использованы в течение последующих 3 ч. В/в введение должно быть завершено в течение 12 ч с момента приготовления в/в раствора.

Перед применением раствор следует тщательно осмотреть на предмет наличия видимых взвешенных частиц и изменения окраски раствора.

При использовании насоса для в/в введения раствор Зигриса обычно разводится в 0.9% растворе натрия хлорида до концентрации от 100 мкг/мл до 200 мкг/мл.

При использовании шприцевого насоса для введения препарата раствор Зигриса обычно разводится стерильным 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций до концентрации от 100 мкг/мл до 1000 мкг/мл. В случае, когда Зигрис вводится в низких концентрациях (менее 200 мкг/мл) с низкой скоростью (менее 5 мл/ч), скорость инфузии в первые 15 мин должна составлять около 5 мл/ч.

Зигрис следует вводить через отдельный в/в порт или через выделенный просвет многопросветного центрального катетера. Через этот же порт можно вводить только 0.9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера д/и, декстрозу или смесь декстрозы и физиологического раствора.

Раствор Зигриса следует беречь от воздействия высоких температур и/или прямых солнечных лучей. Не было выявлено несовместимости между раствором Зигриса и стеклянными капельницами, а также капельницами и шприцами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена или полиолефина.

## **Побочное действие:**

*Со стороны системы кровотока:* наиболее часто - кровотечение (3.5%), чаще всего развивающееся во время инфузии. Серьезные кровотечения (любые внутричерепные, угрожающие жизни или кровотечения, требовавшие переливания  $\geq 3$  упаковок эритроцитарной массы в день в течение 2 дней) встречались с частотой 2.4%.

У пациентов, получающих Зигрис для лечения тяжелого сепсиса, отмечается множество реакций, которые могут быть следствием тяжелого сепсиса и могут быть связаны или не связаны с лечением Зигрисом. В ходе клинических исследований не было выявлено других побочных реакций, обусловленных лечением Зигрисом, и не проявляющихся кровотечением.

## **Передозировка:**

*Симптомы:* в большинстве случаев (пациенты получили дозу в 60 раз превышающую рекомендованную дозу), не отмечалось побочных реакций. В остальных случаях наблюдались известные побочные эффекты препарата и осложнения, связанные с сепсисом.

*Лечение:* немедленное прекращение инфузии препарата и установление тщательного контроля за возможными кровотечениями. Антидоты неизвестны.

## **Применение при беременности и кормлении грудью:**

Отсутствуют данные о возможном повреждающем действии Зигриса на плод при назначении препарата беременным женщинам и о влиянии препарата на репродуктивную функцию. Назначать Зигрис при беременности следует только при наличии четких показаний.

Отсутствуют данные о возможности выведения Зигриса с грудным молоком или системном всасывании после попадания препарата в ЖКТ. В связи с тем, что многие лекарственные препараты выводятся с грудным молоком, а также с вероятностью побочных реакций со стороны вскармливаемого ребенка, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или применения препарата, учитывая важность продолжения лечения данным препаратом для матери.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

У пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, изучение взаимодействия Зигриса с другими лекарственными препаратами не проводилось.

Следует соблюдать осторожность при применении Зигриса в комбинации с другими лекарственными препаратами, оказывающими влияние на гемостаз. Сопутствующее применение гепарина в низких дозах с профилактической целью не влияло на безопасность применения Зигриса.

## **Особые указания и меры предосторожности:**

С особой осторожностью (в связи с повышенным риском развития кровотечений) следует назначать Зигрис при сопутствующем лечении гепарином ( $\geq 15$  единиц/кг/ч); при количестве тромбоцитов  $< 30\ 000 \times 10^6$  /л (даже если число тромбоцитов увеличилось после трансфузии); при протромбиновом времени-МНО  $> 3.0$ ; после (в течение 6 недель) недавно перенесенного желудочно-кишечного кровотечения; если в течение 3 дней перед назначением Зигриса проводилась тромболитическая терапия; при приеме в течение 7 предшествующих дней пероральных антикоагулянтов или ингибиторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, ацетилсалициловой кислоты в дозе  $> 650$  мг/сут или других антиагрегантов; при наличии в анамнезе (в течение 3 предшествующих месяцев) ишемического инсульта; при наличии внутрисерпных сосудистых аномалий или аневризм, геморрагического диатеза; при тяжелом хроническом заболевании печени; при любых других состояниях, при которых высок риск развития кровотечений или могут возникнуть трудности остановки кровотечения, обусловленные его локализацией.

Наиболее частым из серьезных побочных эффектов, отмечающихся при лечении Зигрисом, является кровотечение. Каждый пациент, которому предполагается назначение Зигриса, должен быть тщательно обследован, а ожидаемый эффект от лечения должен быть сопоставим с возможным риском применения препарата.

При возникновении клинически значимых кровотечений следует немедленно прекратить инфузию Зигриса. Продолжать использование других препаратов, влияющих на систему свертывания крови, следует, соблюдая особую осторожность. При достижении адекватных показателей гемостаза может быть рассмотрен вопрос о продолжении применения Зигриса.

Лечение Зигрисом следует прекратить за 2 ч до хирургического вмешательства или других процедур, связанных с повышенным риском развития кровотечений. При достижении адекватных показателей гемостаза введение Зигриса может быть начато спустя 12 ч после объемных инвазивных процедур и хирургических операций или возобновлено немедленно после неосложненных менее инвазивных вмешательств.

У большинства пациентов с тяжелым сепсисом присутствует коагулопатия, которая обычно связана с увеличением активированного частичного тромбопластического времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ). Зигрис может увеличивать АЧТВ в различной степени. В связи с этим, значение АЧТВ не может использоваться для оценки выраженности коагулопатии в ходе инфузии Зигриса. На значения ПВ Зигрис оказывает минимальное влияние, поэтому величина ПВ может использоваться для оценки выраженности коагулопатии у данной категории больных.

Как и при применении других белковых препаратов, при применении Зигриса существует вероятность потенциальной иммуногенности. Частота образования антител у пациентов, получавших Зигрис, не была достоверно определена в связи с тем, что чувствительность методов анализа недостаточно высока для выявления всех случаев выработки антител.

Зигрис не назначался повторно пациентам, страдающим тяжелым сепсисом.

Не было выявлено различий в эффективности и безопасности применения препарата у пациентов **пожилого возраста** и пациентов более молодого возраста.

### *Использование в педиатрии*

Безопасность и эффективность применения Зигриса у **новорожденных** (гестационный возраст 38 недель) и у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не изучалась. Данные об эффективности Зигриса у взрослых пациентов с тяжелым сепсисом и высоким риском смерти не могут быть экстраполированы на детей с тяжелым сепсисом.

В педиатрической практике оценка безопасности и эффективности Зигриса у пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, не проводилась, в связи с этим рекомендации по дозированию препарата отсутствуют.

### **При нарушениях функции печени**

## **Зигрис**

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

---

С особой осторожностью (в связи с повышенным риском развития кровотечений) следует назначать Зигрис при тяжелом хроническом заболевании печени.

### **Применение в детском возрасте**

Безопасность и эффективность применения Зигриса у **новорожденных** (гестационный возраст 38 недель) и у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не изучалась. Данные об эффективности Зигриса у взрослых пациентов с тяжелым сепсисом и высоким риском смерти не могут быть экстраполированы на детей с тяжелым сепсисом.

### **Условия хранения:**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в холодильнике при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности – 3 года.

Хранить в защищенном от света месте в картонной упаковке до момента использования.

### **Условия отпуска в аптеке:**

По рецепту.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Zigris>