

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ФЛЕНОКС®

Препаратнинг савдо номи: Фленокс®

Таъсир этувчи модда (ХПН): натрий эноксапарин

Дори шакли: инъекция учун эритма

Таркиби:

1 мл эритма қуйидагиларни сақлайди:

10000 анти-Ха ХБ, бу 100 мг натрий эноксапаринга эквивалент;

4000 анти-Ха ХБ/0,4 мл, бу 40 мг натрий эноксапаринга эквивалент;

6000 анти-Ха ХБ/0,6 мл, бу 60 мг натрий эноксапаринга эквивалент;

8000 анти-Ха ХБ/0,8 мл, бу 80 мг натрий эноксапаринга эквивалент;

ёрдамчи модда: инъекция учун сув.

Таърифи: рангсиз ёки оч сариқ рангли тиниқ суюқлик.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Қон ва қон яратиш тизими. Антитромботик воситалар. Гепарин гуруҳи. Эноксапарин натрий.

АТХ коди: B01AB05

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Эноксапарин - бу паст молекуляр гепарин (ПМГ), дальтон бўлиб, унда стандарт гепариннинг антитромботик ва антикоагулянт фаолликлари ўзаро боғлиқ эмас. Таъсир этувчи модда натрийли туз кўринишида ифодаланган.

Тозаланган *in vitro* шароитидаги тизимида натрий эноксапарин юқори анти-Ха фаолликини (тахминан 100 ХБ/мг) ва паст анти-IIa (ёки антитромбин) фаолликини (тахминан 28 ХБ/мг) намоён қилади, уларнинг нисбати 3,6 ни ташкил қилади. Ушбу антикоагулянт фаолликлар антитромбин III (АТIII) томонидан бошқарилади, бу эса одамларда антитромботик таъсирларни келтириб чиқаради.

Анти-Ха/IIa фаолликдан ташқари, эноксапарин соғлом кўнгиллилар ва пациентларда, шунингдек, клиник олди тадқиқотлар доирасида экспериментал моделларда қўшимча антитромботик ва яллиғланишга қарши хусусиятларга эга эканлиги аниқланди. Буларга VIIa омили каби қон ивишининг бошқа омилларининг АТ-III-га боғлиқ ингибирланиши, тўқима омили йўли ингибиторининг (ТОЙИ) эндоген чиқарилишини индукциялаш, шунингдек, қон томир эндотелийсидан қон айланиш доирасига Виллебранд омили (vWF) чиқарилишини камайтириш киради. Бу омиллар эноксапарин натрийнинг умумий антитромботик таъсирига ҳисса қўшади.

Профилактик дозаларда қўлланилганда эноксапарин фҚТВ (фаоллашган қисман тромбопластин вақти) га сезиларли таъсир кўрсатмайди.

Препаратнинг терапевтик дозалари қўлланилганда, фҚТВ узайиши ва максимал фаолликининг назорат вақтидан 1,5-2,2 баравар кўп бўлиши мумкин.

Клиник самарадорлик ва хавфсизлик.

Жарроҳлик билан боғлиқ веноз тромбоэмболик асоратларнинг олдини олиш.

Веноз тромбоэмболиянинг (ВТЭ) ортопедик жарроҳлик аралашувларидан кейинги давомий профилактикаси.

Тос-сон бўғимини протезлаш бўйича жарроҳлик аралашувидан сўнг узоқ муддатли профилактиканинг икки томонлама кўр-кўрона тадқиқотида стационар даволаниш вақтида дастлаб 4000 ХБ (40 мг) дозада натрий эноксапаринни тери остига (т/о) қабул қилган 179 нафар вена тромбоэмболик асоратлари бўлмаган пациентлар стационардан

чиқиш учун рандомизацияланган ёки кунига бир марта 4000 ХБ (40 мг) дозада натрий эноксапарин ($n = 90$) тери остига ёки плацебо ($n = 89$) 3 ҳафта давомида. Узоқ муддатли профилактика фонида чуқур веналар тромбозининг (ЧВТ) пайдо бўлиш учраш тез-тезлиги натрий эноксапарин қўлланилган гуруҳда плацебо гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада паст бўлган; шу билан бирга, ўпка артерияси тромбоэмболияси (ЎАТЭ) нинг бирорта ҳам ҳолати қайд этилмаган. Кенг қўламли қон кетиш ҳолатлари кузатилмаган.

Самарадорлик бўйича маълумотлар 1-жадвалда келтирилган.

Жадвал 1

Кўрсаткич	Эноксапарин натрий 4000 ХБ (40 мг) суткасига бир марта тери остига, n (%)	Плацебо суткасига бир марта тери остига, n (%)
Узоқ муддатли профилактика мақсадида ўрганилаётган даволанишни олган барча пациентлар	90 (100)	89 (100)
ВТЭ ҳолатларининг умумий миқдори (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
ЧВТ ҳолатларининг умумий миқдори (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Проксимал локализациядаги ЧВТ миқдори (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

* p нинг қиймати плацебога нисбатан 0,008 ни ташкил этади.

[#] p нинг қиймати плацебога нисбатан 0,537 ни ташкил этади.

Бошқа икки томонлама кўр-кўрона тадқиқотда тос-сон бўғимини протезлаш бўйича жарроҳлик амалиёти ўтказилган ва дастлаб стационар даволаниш вақтида тери остига 4000 ХБ (40 мг) дозада натрий эноксапарин олган 262 нафар ҳеч қандай веноз тромбоэмболиялари бўлмаган пациентлар касалхонадан чиққандан сўнг тери остига суткасига бир марта 4000 ХБ (40 мг) ($n = 131$) дозада натрий эноксапарин ёки плацебо ($n = 131$) олиш учун рандомизацияланган. Биринчи тадқиқот натижаларига кўра, узоқ муддатли профилактика фонида ВТЭ учраш тез-тезлиги натрий эноксапарин қўлланилган гуруҳда плацебо билан таққослаганда ВТЭ умумий миқдори кўрсаткичи бўйича ҳам (натрий эноксапарин - 21 [16%] плацебо билан таққослаганда - 45 [34,4%]; $p = 0,001$), проксимал ЧВТ миқдори кўрсаткичи бўйича ҳам (натрий эноксапарин - 8 [6,1%] плацебо билан таққослаганда - 28 [21,4%]; $p = <0,001$) статистик жиҳатдан сезиларли даражада паст бўлган. Эноксапарин натрий ва плацебо қўлланилган гуруҳлар ўртасида кенг қўламли қон кетишларнинг ривожланиш учраш тез-тезлиги бўйича ҳеч қандай фарқ кузатилмади.

Онкологик касалликлар бўйича жарроҳлик аралашувларидан сўнг ЧВТнинг давомий профилактикаси.

Икки томонлама кўр-кўрона кўп марказли тадқиқотда қорин бўшлиғи ёки тос аъзоларининг онкологик касалликлари бўйича режалаштирилган жарроҳлик аралашувлари ўтказилган 332 нафар пациентда эноксапарин натрийни профилактик қўллашнинг 4 ҳафталик ва 1 ҳафталик тартиб хавфсизлиги ва самарадорлиги бўйича таққосланди. Пациентлар 6-10 кун давомида ҳар куни натрий эноксапарин (4000 ХБ (40 мг) тери остига) қабул қилишди, шундан сўнг 21 кун давомида натрий эноксапарин ёки плацебо олиш учун рандомизацияланди. 25- ва 31-кунлар ораллиғида ёки ундан олдинроқ, агар ВТЭ симптомлари пайдо бўлса, икки томонлама венография ўтказилди. Пациентлар 3 ой давомида кузатилди. Қорин бўшлиғи ёки тос аъзоларининг онкологик касалликлари бўйича жарроҳлик аралашувларидан кейин 4 ҳафта давомида эноксапарин натрийни профилактик қўллаш 1 ҳафта давомида эноксапарин натрийни профилактик қўллашга

нисбатан венография натижалари билан тасдиқланган тромбозлар учраш тез-тезлигини статистик жиҳатдан сезиларли даражада камайтирди. Икки томонлама кўр-кўрона фазанинг охирида ВТЭ учраш тез-тезлиги плацебо гуруҳида 12,0% (n = 20) ва натрий эноксапарин гуруҳида 4,8% (n = 8) ни ташкил этади; p = 0,02. Бу фарқ 3 ой давомида сақланиб қолган [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Икки томонлама кўр-кўрона даври ва кейинги кузатув давомида қон кетиш ёки бошқа асоратлар учраш тез-тезлиги бўйича гуруҳлар ўртасида ҳеч қандай фарқ аниқланмади.

Ҳаракат чекланиши туфайли қўтилаётган ўткир касалликлари бўлган терапевтик пациентларда веноз тромбозмболик асоратларнинг олдини олиш.

Параллел гуруҳларда ўтказилган икки томонлама кўр-кўрона кўп марказли тадқиқотда натрий эноксапарин 2000 ХБ (20 мг) ёки 4000 ХБ (40 мг) дозада кунига бир марта ўткир касаллик туфайли ҳаракатчанлиги жуда чекланган терапевтик пациентларда (бу < 10 метр масофа билан белгиланади ≤ 3 кун ичида) ЧВТ профилактикаси доирасида тери остига плацебо билан таққосланди. Ушбу тадқиқотда юрак етишмовчилиги (НҮНА бўйича III ёки IV функционал синф), ўткир нафас етишмовчилиги ёки сурункали нафас етишмовчилиги билан асоратланган ёки ўткир инфекция ёки ўткир ревматик касаллиги бўлган пациентлар иштирок этди, бунда камида битта ВТЭ хавф омили мавжуд (ёш ≥ 75 ёш, варикоз томирлар, гормонал терапия, сурункали юрак ёки нафас етишмовчилиги).

Тадқиқотга жами 1102 нафар пациентни ўз ичига олган бўлиб, ўрганилаётган давони 1073 нафар пациент олган. Даволаш 6-14 кун давом этди (давомийлик медианаси 7 кунни ташкил этди). Натрий эноксапарин суткада бир марта 4000 ХБ (40 мг) дозада тери остига қўлланилганда, плацебога нисбатан ВТЭ пайдо бўлиш учраш тез-тезлигини статистик жиҳатдан сезиларли даражада камайтирди. Самарадорлик бўйича маълумотлар 2-жадвалда келтирилган.

Жадвал 2

Кўрсаткич	Эноксапарин натрий 2000 ХБ (20 мг) суткасига бир марта тери остиға, n (%)	Эноксапарин натрий 4000 ХБ (40 мг) суткасига бир марта тери остиға, n (%)	Плацебо n (%)
Ўткир касаллик фонид ўрганилаётган профилактик даволанишни олган барча терапевтик пациентлар	287 (100)	291 (100)	288 (100)
ВТЭ умумий миқдори (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
ЧВТ умумий миқдори (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Проксимал ЧВТ миқдори (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

ВТЭ - веноз тромбозмболик ҳодисалар, шу жумладан ЧВТ, ЎАТЭ ҳолатлари ва тромбозмболик ҳодиса билан боғлиқ деб ҳисобланган ўлим.

* p нинг қиймати плацебога нисбатан 0,0002 ни ташкил этади.

Пациентлар тадқиқотга киритилгандан тахминан 3 ой ўтгач, натрий эноксапарин 4000 ХБ (40 мг) қўлланилган гуруҳида ВТЭ пайдо бўлиш учраш тез-тезлиги плацебо гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада паст бўлиб қолди.

Қон кетишининг умумий учраш тез-тезлиги ва кенг қўламли қон кетиш учраш тез-тезлиги мос равишда плацебо гуруҳида 8,6% ва 1,1%, эноксапарин натрий гуруҳида 11,7% ва 0,3% 2000 ХБ (20 мг) ва эноксапарин натрий гуруҳида 12,6% ва 1,7% 4000 ХБ (40 мг) ни ташкил этди.

Чуқур веналар тромбозини даволаш, ўпка артерияси тромбозмболияси билан ёки ўсиз.

Параллел гуруҳларда ўтказилган кўп марказли тадқиқотда оёқларнинг ўткир тос-сон

бўғими бўлган, ЎАТЭ билан ёки усиз 900 нафар пациент стационар даволаниш учун рандомизацияланган ёки натрий эноксапарин 150 ХБ/кг (1,5 мг/кг) дозада суткасига бир марта тери остига; ёки натрий эноксапарин 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дозада ҳар 12 соатда тери остига; ёки гепарин вена ичига болуос (5000 ХБ) шаклида, кейинчалик узлуксиз инфузион юбориш (55 дан 85 сониягача фҚТВ га эришиш учун). Умуман олганда, тадқиқотга 900 нафар пациент рандомизацияланган бўлиб, уларнинг барчаси ўрганилаётган даволанишни олган. Барча пациентлар, шунингдек, варфарин натрийни қабул қилишди (ХНН кўрсаткичини 2,0 дан 3,0 гача етказиш учун доза протромбин вакти кўрсаткичларига мувофиқ ўзгартирилди); даволаш натрий эноксапарин ёки гепарин билан стандарт терапия бошланганидан кейин 72 соат ичида бошланди ва 90 кун давом этади. Варфарин натрийни қўллаш фонида эноксапарин натрий ёки гепарин билан стандарт терапия камида 5 кун давомида ва мақсадли ХНН га эришилгунга қадар буюрилди. Эноксапарин натрийни қўллашнинг иккала схемаси ҳам такрорий веноз тромбозмобилиялар (ЧВТ ва/ёки ЎАТЭ) хавфини камайтириш бўйича гепарин билан стандарт терапияга эквивалент бўлган. Самарадорлик маълумотлари 3-жадвалда келтирилган.

Жадвал 3

Кўрсаткич	Эноксапарин натрий 150 ХБ/кг (1,5 мг/кг) суткасига бир марта тери остиға, n (%)	Эноксапарин натрий 100 ХБ/кг (1 мг/кг) суткасига икки марта тери остиға, n (%)	Гепарин фҚТВ даражасига қараб дозани ўзгартирган ҳолда вена ичига юбориш, n (%)
Текширилаётган даволанишни олган ЧВТ ва ЎАТЭ бўлган ёки бўлмаган барча пациентлар	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ВТЭ умумий миқдори (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Фақат ЧВТ миқдори (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Проксимал ЧВТ миқдори (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
ЎАТЭ миқдори (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

ВТЭ - веноз тромбозмобилия (ЧВТ ва/ёки ЎАТЭ).

*ВТЭ умумий учраш тез-тезлиги бўйича даволаш гуруҳлари орасидаги фарқ учун 95% ишонч интерваллари ташкил этади:

- эноксапарин натрий учун суткасига бир марта гепаринга нисбатан -3,0 дан 3,5 гача.
- натрий эноксапарин учун ҳар 12 соатда гепаринга нисбатан -4,2 дан 1,7 гача.

Йирик қон кетиш учраш тез-тезлиги мос равишда натрий эноксапарин 150 ХБ/кг (1,5 мг/кг) суткасига бир марта қўлланилган гуруҳда 1,7% ни, натрий эноксапарин 100 ХБ/кг (1 мг/кг) суткасига икки марта қўлланилган гуруҳда 1,3% ни ва гепарин қўлланилган гуруҳда 2,1% ни ташкил этади.

ST сегментини тўлқинсиз ностабил стенокардия ва миокард инфарктини даволаш.

Кенг қўламли кўп марказли тадқиқотда ностабил стенокардия ва Q тўлқинсиз миокард инфарктининг ўткир босқичида тадқиқотга киритилган 3171 нафар пациент ацетилсалицил кислотаси билан комбинацияда (100-325 мг кунига бир марта) ёки натрий эноксапаринни ҳар 12 соатда 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дозада ёки фракцияланмаган гепаринни (ФМГ) фҚТВ даражасига қараб дозага тузатиш киритилган ҳолда вена ичига юбориш учун рандомизацияланган. Пациентлар клиник барқарорлашгунча, реваскуляризация муолажалари ўтказилгунча ёки касалхонадан чиққунча камида 2 кун ва кўпи билан 8 кун давомида стационар даволандилар. Пациентлар 30 кун давомида кузатилди. Гепарин

билан таққослаганда, натрий эноксапарин стенокардия, миокард инфаркти ва ўлимнинг умумий учраш тез-тезлини 14-кунга келиб 19,8% дан 16,6% гача (хавфнинг нисбий пасайиши 16,2% ни ташкил этди) статистик жиҳатдан сезиларли даражада камайтирди. Ушбу умумий учраш тез-тезлигинг пасайиши 30 кундан кейин ҳам сақланиб қолади (23,3% дан 19,8% гача; хавфнинг нисбий пасайиши 15% ни ташкил этади).

Йирик қон кетишларнинг ривожланиш учраш тез-тезлигида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар кузатилмади, гарчи тери ости инъекцияси жойида қон кетишлар кўпроқ содир бўлган.

ST (STEMI) сегмент тўлқинли ўткир миокард инфарктини даволаш.

Кенг қўламли кўп марказли клиник тадқиқотда ST сегментининг тўлқинли ўткир миокард инфаркти бўлган 20 479 нафар пациент фибринолитик терапиядан сўнг 3000 ХБ (30 мг) болосли вена ичига инъекция шаклида эноксапарин олиш учун рандомизацияланган гуруҳларга ажратилди, сўнггра тери остига 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дозада юборилди, кейин ҳар 12 соатда 100 ХБ/кг (1 мг/кг) тери остига инъекция ёки 48 соат давомида фракцияланмаган гепарин (ФМГ) фҚТВ даражасига қараб дозани тузатиш билан амалга оширилди. Шунингдек, барча пациентлар камида 30 кун давомида ацетилсалицил кислотаси билан даволанган. Эноксапарин натрийнинг дозалаш схемаси буйрак функциясининг оғир бузилиши бўлган пациентлар ва кекса ёшдаги (≥ 75 ёш) пациентлар учун мослаштирилди. Эноксапарин натрийни тери остига инъекция қилиш пациент касалхонадан чиққунга қадар ёки кўпи билан 8 кун давомида (аввал нима бўлганига қараб) қўлланилди.

4716 нафар пациентга кўр-кўрона тартибда ўрганилаётган препаратлар билан анти тромботик самарасини бир маромда сақлаб туриш билан тери орқали коронар аралашув (ТОКА) ўтказилди.

Шундай қилиб, натрий эноксапарин қабул қилган пациентларда ТОКА натрий эноксапарин билан даволаш фонида (таққослаш дори воситасига ўтмасдан) олдинги тадқиқотларда ўрганилган схема бўйича, яъни агар препаратнинг охириги тери остига юборилиши баллонни шиширишдан 8 соатдан камроқ олдин амалга оширилган бўлса, натрий эноксапаринни қўшимча юбормасдан ва агар препаратнинг охириги тери остига юборилиши баллонни шиширишдан 8 соатдан кўпроқ олдин амалга оширилган бўлса, 30 ХБ/кг (0,3 мг/кг) дозада натрий эноксапаринни вена ичига юбориш орқали амалга оширилди.

ФМГ билан таққослаганда, натрий эноксапарин бирламчи охириги нукта учраш тез-тезлигини статистик жиҳатдан сезиларли даражада камайтирди, бу рандомизациядан кейинги дастлабки 30 кун ичида ҳар қандай сабабга кўра ўлим ва такрорий миокард инфаркти ҳолатларининг комбинациясидан иборат эди [натрий эноксапарин қўлланилган гуруҳда 9,9% ФМГ қўлланилган гуруҳда 12,0% га нисбатан], хавф 17% га нисбатан камайди ($p < 0,001$).

Бир қатор самарадорлик кўрсаткичлари бўйича яққол намоён бўлган натрий эноксапарин билан даволашнинг афзалликлари 48 соатдан кейин намоён бўлди, бунда ФМГ билан даволаш билан солиштирганда такрорий миокард инфаркти хавфининг 35% га нисбатан пасайиши кузатилди ($p < 0,001$).

Эноксапарин натрий билан даволашнинг бирламчи якуний нуктага ижобий таъсири барча асосий кичик гуруҳларда, шу жумладан ёш, жинс, юрак хуружининг жойлашуви, анамнезида қандли диабет, илгари анамнезида ўтказилган миокард инфаркти, буюрилган фибринолитик препаратнинг тури ва ўрганилаётган препарат билан даволаш бошланишидан олдинги вақт бўйича ўхшаш бўлган.

Рандомизациядан сўнг 30 кун ичида ТОКА ўтказган пациентларда (хавфнинг 23% га нисбий пасайиши), шунингдек, медикаментоз даволанган пациентларда (ўзаро таъсир учун хавфнинг 15% га нисбий пасайиши, $p=0,27$) натрий эноксапарин билан даволашнинг ФМГ билан солиштирганда статистик жиҳатдан сезиларли афзалликлари кузатилди.

Ўлим, такрорий миокард инфаркти ёки интракраниал қон кетишини ўз ичига олган

комбинацияланган якуний нукта ҳодисаларининг учраш тез-тезлиги (умумий клиник фойда кўрсаткичи) 30 кундан кейин натрий эноксапарин қўлланилган гуруҳда (10,1%) ФМГ қўлланилган гуруҳга (12,2%) нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада паст эди ($p < 0,0001$), бу натрий эноксапарин билан даволаш фойдасига хавфни 17% га нисбатан камайтиришга мос келади.

30 кундан кейин массив қон кетишининг пайдо бўлиш учраш тез-тезлиги эноксапарин гуруҳида (2,1%) гепарин гуруҳига (1,4%) нисбатан сезиларли даражада юқори ($p < 0,0001$). Меъда-ичакдан қон кетиш учраш тез-тезлиги эноксапарин гуруҳида (0,5%) гепарин гуруҳига (0,1%) нисбатан юқори бўлган, шу билан бирга иккала гуруҳда ҳам интракраниал қон кетиш учраш тез-тезлиги бир хил бўлган (эноксапарин ҳолатида 0,8%, гепарин ҳолатида 0,7%).

Дастлабки 30 кун давомида кузатилган натрий эноксапарин билан даволашнинг бирламчи якуний нуктага ижобий таъсири кейинги 12 ойлик кузатув даври давомида сақланиб қолди.

Жигар функцияси бузилишлари.

Чоп этилган маълумотларга кўра, жигар циррози (Чайлд-Пью таснифи бўйича В-С синфлари) бўлган пациентларда эноксапарин натрийни 4000 ХБ (40 мг) дозада қўллаш дарвоза венаси тромбозининг олдини олиш учун хавфсиз ва самарали ҳисобланади. Шу билан бирга, эълон қилинган тадқиқотлар маълум чекловларга эга бўлиши мумкинлигини таъкидлаш керак. Жигар функцияси бузилган пациентларда қўллашда эҳтиёт бўлиш керак, чунки уларда қон кетиш хавфи юқори ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг) ва ҳозирги вақтда жигар циррози (Чайлд-Пью таснифи бўйича А, В ёки С синф) бўлган пациентларда препарат дозасини аниқлаш бўйича расмий тадқиқотлар ўтказилмаган.

Фармакокинетикаси

Умумий характеристикаси.

Эноксапарин натрийнинг фармакокинетик кўрсаткичлари асосан қон плазмасидаги анти-Ха фаоллиги динамикасини ҳисобга олган ҳолда, шунингдек, анти-Па фаоллигига таъсири бўйича бир марта ва кўп марта тери остига юборилгандан кейин ва бир марта вена ичига юборилгандан кейин тавсия этилган доза оралиғида ўрганилди. Анти-Ха ва анти-Па фармакокинетик фаолликни миқдорий аниқлаш валидацияланган амидолитик усуллар ёрдамида амалга оширилди.

Сўрилиши.

Анти-Ха фаоллигини баҳолаш натижаларига кўра, тери остига инъекциядан кейин эноксапарин натрийнинг мутлақ биокираолиши 100% га яқинлашади.

Препаратнинг турли дозалари, дори шакллари ва юбориш схемалари қўлланилиши мумкин.

Қон плазмасида анти-Ха фаоллигининг ўртача максимал даражаси тери остига инъекциядан кейин 3-5 соат ичида кузатилади ва препаратни тери остига бир марта 2000 ХБ, 4000 ХБ, 100 ХБ/кг ва 150 ХБ/кг дозаларда (20 мг, 40 мг, 1 мг/кг ва 1,5 мг/кг) юборилгандан кейин тахминан 1 мл да 0,2, 0,4, 1,0 ва 1,3 ХБ анти-Ха фаоллигига етади.

Болосли вена ичига инъекция 30 мг (0,3 мл; 3000 анти-Ха ХБ) кейинчалик ҳар 12 соатда 1 мг/кг (100 анти-Ха ХБ/кг) тери остига инъекция қилиш билан анти-Ха концентрациясининг биринчи максимал даражасига эришишга олиб келади, бу 1,16 ХБ/мл ($n=16$) ва фармакокинетик эгри чизикли майдони остидаги ўртача кўрсаткичи, бу мувозанат даражасининг 88% га тўғри келади. Мувозанат ҳолатига даволашнинг иккинчи кунда эришилади.

Соғлом кўнгиллиларга 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха ХБ) препаратини суткасига бир марта юборилганда мувозанат ҳолатига 2-куни эришилди, бунда эноксапаринни ўртача фаоллиги бир марталик юборилгандагига нисбатан деярли 15% юқори бўлган. Эноксапарин фаоллигининг стабил даражалари бир марталик дозалар юборилганда анча башорат қилинади. 1 мг/кг (100 анти-Ха ХБ/кг) суткасига икки марта такрорий тери остига юборилгандан сўнг, 3- ва 4-кунлар оралиғида мувозанат ҳолатига эришилди, бунда

ўртача AUC бир марталик юборишда кузатилганидан 65% га юкори бўлган ва максимал ва минимал анти-Ха фаоллиги мос равишда 1,2 ва 0,52 анти-Ха ХБ/мл ни ташкил этган.

Инъекция ҳажми ва дозанинг 100-200 мг/мл диапазондаги концентрацияси соғлом кўнгиллиларда фармакокинетик кўрсаткичларга таъсир қилмаган.

Тавсия этилган дозалар диапазонида натрий эноксапарин фармакокинетикаси пропорционал ҳисобланади.

Ички ва шахслараро ўзгарувчанлик паст. Препарат тери остига такроран юборилгандан сўнг кумуляция кузатилмайди.

Тери остига юборилгандан сўнг плазмадаги анти-Ха фаоллиги анти-IIa фаоллигидан деярли 10 марта паст. Анти-Ха нинг ўртача максимал фаоллиги тери остига инъекция қилингандан сўнг тахминан 3-4 соат ўтгач кузатилган ва 1 мг/кг (100 анти-Ха ХБ/кг) дозани суткасига икки марта ва 150 ХБ/кг (1,5 мг/кг) дозани суткасига бир марта такроран юборилганга мос равишда 0,13 ХБ/мл ва 0,19 ХБ/мл га етади.

Тақсимланиши.

Эноксапаринатрийнинг анти-Ха фаоллиги бўйича тақсимланиш ҳажми тахминан 4,3 литрни ташкил этади ва айланаётган қон ҳажмига деярли мос келади.

Метаболизми.

Эноксапарин метаболизми асосан жигарда (десульфатланиш ва/ёки деполимерланиш йўли билан) кам молекуляр массали ва сезиларли даражада паст биологик фаолликка эга бўлган бирикмалар ҳосил бўлиши билан кечади.

Чиқарилиши.

Эноксапарин натрий паст клиренси бўлган дори воситаси бўлиб, қон плазмасидан анти-Ха фаоллигининг ўртача клиренси 150 ХБ/кг (1,5 мг/кг) дозада 6 соатлик инфузиядан кейин 0,74 л/соатни ташкил қилади.

Эноксапарин-монофазали элиминацияси бўлиб, тери остига бир марта юборилганда ярим чиқарилиш даври тахминан 5 соатни, такрорий дозалар юборилганда эса деярли 7 соатни ташкил қилади.

Фаол фрагментлар моддаларининг буйрак клиренси юборилган дозанинг тахминан 10% ни, фаол ва нофаол метаболитларнинг умумий буйрак экскрецияси эса дозанинг 40% ни ташкил қилади.

Махсус гуруҳдаги пациентлар

Кекса ёшдаги пациентлар. Популяцион фармакокинетик таҳлил натижаларига кўра, кекса ёшли пациентларда натрий эноксапарин кинетикаси профили буйрак функцияси сақланиб қолган ёш пациентлардан фарқ қилмайди. Шунга қарамай, буйрак функцияси ёш ўтиши билан пасайиши мумкинлигини ҳисобга олсак, кекса ёшдаги пациентларда эноксапарин натрий элиминациясининг паст даражаси кузатилиши мумкин ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қarang).

Жигар функциясининг бузилиши. Тадқиқотда эноксапарин натрийни суткада бир марта 4000 ХБ (40 мг) дозада қабул қилган жигар циррозининг оғир даражаси бўлган пациентларда анти-Ха фаоллигининг максимал даражасининг пасайиши жигар етишмовчилигининг оғирлик даражасининг ошиши билан боғлиқ эди (Чайлд-Пью таснифи бўйича баҳоланган). Бу пасайиш асосан антитромбин III (АТ-III) даражасининг пасайиши билан изоҳланди, бу жигар функцияси бузилган пациентларда унинг синтезининг пасайиши натижасидир.

Буйрак функциясининг бузилиши. Қон плазмасидаги анти-Ха фаоллик клиренси ва мувозанат ҳолатидаги креатинин клиренси ўртасида пропорционал боғлиқлик кузатилган, бу буйрак функцияси бузилган пациентларда натрий эноксапарин клиренси пасайганлигидан далолат беради.

Анти-Ха фаоллик экспозицияси AUC кўрсаткичи ("концентрация/вакт" эгри чизиғи майдони остида) орқали ифодаланиб, енгил (креатинин клиренси 50-80 мл/мин) ва ўртача (30-50 мл/мин) буйрак етишмовчилигида препаратни суткасига бир марта 4000 ХБ (40 мг) дозада кўп марта тери остига юборилгандан сўнг ўртача ошган. Буйрак функциясининг

оғир бузилиши (креатинин клиренси < 30 мл/мин) бўлган пациентларда мувозанат ҳолатида AUC нинг ўртача даражаси сезиларли даражада ошган - препаратни суткасига бир марта 4000 ХБ (40 мг) дозада тери остига кўп марта юборилгандан сўнг ўртача 65% га ошган ("Қўллаш усули ва дозалари" ва "Махсус кўрсатмалар" бўлимларига қаранг).

Гемодиализ. Эноксапарин натрийнинг гемодиализдаги фармакокинетикаси назорат гуруҳидаги препаратнинг 25, 50 ёки 100 ХБ/кг (0,25; 0,50 ёки 1,0 мг/кг), бироқ бунда AUC даражаси назорат гуруҳига нисбатан 2 марта юқори бўлган.

Тана вазни. 150 ХБ/кг (1,5 мг/кг) дозада натрий эноксапаринни суткада бир марта кўп марта тери остига юборилгандан сўнг, семизлиги бўлган соғлом кўнгиллиларда (ТВИ 30-48 кг/м²) мувозанат ҳолатида анти-Ха фаоллигининг ўртача AUC даражаси семизлик бўлмаган назорат гуруҳига нисбатан бироз юқори бўлган, қон плазмасида анти-Ха фаоллигининг максимал даражаси ошмади. Семизлиги бўлган шахсларда препаратни тери остига юборилгандан сўнг тана вазнига мослаштирилгандан кейин пастроқ клиренс кузатилган. Препарат тана вазнини ҳисобга олмаган ҳолда қўлланилганда, 4000 ХБ (40 мг) дозада тери остига бир марта юборилгандан сўнг, анти-Ха фаоллигининг таъсири тана вазни паст бўлган аёлларда (<45 кг) 52% га ва тана вазни паст бўлган эркекларда (<57 кг) нормал тана вазни бўлган назорат гуруҳига нисбатан 27% га юқори бўлганлиги аниқланди ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Фармакокинетик ўзаро таъсирлар.

Эноксапарин натрий ва тромболитиклар бир вақтда қўлланилганда улар ўртасида фармакокинетик ўзаро таъсир кузатилмади.

Клиника олдин хавфсизлик маълумотлари.

Антикоагулянт таъсиридан ташқари, натрий эноксапаринни каламуш ва итларга тери остига юборилганда 13 ҳафталик токсиклик тадқиқотларида суткасига 15 мг/кг гача, каламуш ва маймунларга тери остига ва вена ичига юборилганда 26 ҳафталик токсиклик тадқиқотларида суткасига 10 мг/кг гача дозада қўлланилганда ножўя таъсир белгилари аниқланмади. Эноксапарин натрий *in vitro* шароитидаги тадқиқотларида, шу жумладан, Эймс тести, сичқон лимфома ҳужайраларидаги тўғридан-тўғри мутациялар таҳлилида мутаген фаолликни намоён қилмаган, шунингдек, *in vitro* шароитида инсон лимфоцитлари ва *in vivo* шароитлари каламуш суяк кўмигидаги хромосома абберациялари таҳлили натижаларига кўра кластоген фаолликни намоён қилмади.

Ҳомиладор урғочи каламушлар ва қуёнларда суткада 30 мг/кг гача миқдорда эноксапарин тери остига юборилганда тератоген таъсир ёки фетотоксиклик белгилари аниқланмади.

Эноксапарин натрий суткада 20 мг/кг гача тери остига юборилганда эркек ва урғочи каламушларнинг фертиллиги ёки репродуктив функциясига таъсир кўрсатмаслиги аниқланди.

Қўлланилиши

Препарат катталар учун кўрсатилган:

- ўртача ва юқори хавфга эга бўлган жарроҳлик пациентларда веноз тромбоэмболик асоратларнинг профилактикаси, айниқса ортопедик ёки умумий жарроҳлик аралашувлари, шу жумладан онкологик касалликлар бўйича жарроҳлик аралашувлари ўтказиладиган пациентларда.
- ўткир касалликлари бўлган терапевтик пациентларда веноз тромбоэмболик асоратларнинг профилактикаси, масалан:
 - ўткир юрак етишмовчилиги;
 - нафас етишмовчилиги;
 - оғир инфекциялар ёки ревматик касалликлар;
 - веноз тромбоэмболия хавфи юқори бўлганда ҳаракатчанликнинг пасайиши.
- чуқур веналар тромбози (ЧВТ) ва ўпка артерияси тромбоэмболияси (ЎАТЭ) ни даволаш, тромболитик терапия ёки жарроҳлик аралашувини талаб қилиши мумкин бўлган ЎАТЭ ҳолатларидан ташқари.

- гемодиализ вақтида экстракорпорал қон айланиш контурида тромб ҳосил бўлишининг олдини олиш.
- ўткир коронар синдромда:
 - ностабил стенокардия ва миокард инфарктини ST сегментини тўлқинсиз (NSTEMI), ацетилсалицил кислотасини перорал қабул қилиш билан биргаликда даволаш учун;
 - ST сегментининг тўлқинли ўткир миокард инфарктини (STEMI) даволаш учун, шу жумладан медикаментоз даволаш ёки кейинчалик тери орқали коронар аралашув (ТОКА) режалаштирилган пациентларда.

Қўллаш усули ва дозалари

Дозалаш

Ўрта ва юқори хавфли жарроҳлик пациентларда веноз тромбоземболик асоратларнинг профилактикаси.

Пациентларда индивидуал тромбоземболик хавф хавфларни табақалаштиришнинг тасдиқланган модели (шкаласи) ёрдамида баҳоланиши мумкин.

- Тромбоземболик ҳодисаларнинг ўртача хавфи бўлган пациентларга эноксапарин натрийнинг тавсия этилган дозаси 2000 ХБ (20 мг) суткасига бир марта тери остига юборилади. Ўртача хавфли жарроҳлик аралашувларида эноксапарин натрий 2000 ХБ (20 мг) билан даволашни операциядан олдин (жарроҳлик аралашувидан 2 соат олдин) бошлашнинг самарадорлиги ва хавфсизлиги исботланган. Хавфи ўртача бўлган пациентларда эноксапарин натрий билан даволаш соғайиш ҳолатидан (масалан, ҳаракат функциясида) қатъий назар, камида 7-10 кун давомида давом эттирилиши лозим. Профилактикани пациентнинг ҳаракат фаоллиги сезиларли даражада яхшиланмагунча давом эттириш керак.
- Тромбоземболия ривожланиш хавфи юқори бўлган пациентларга тавсия этилган доза 4000 ХБ (40 мг) суткасига 1 марта тери остига, яхшиси жарроҳлик аралашувидан 12 соат олдин бошлаш керак. Эноксапарин натрий билан операциядан олдинги профилактик даволашни операциядан 12 соат олдин бошлаш зарур бўлганда (масалан, кечиктирилган ортопедик операцияни кутаётган юқори хавфли пациент), охириги инъекция операциядан 12 соат олдин юборилиши ва инъекция операциядан 12 соат ўтгач давом эттирилиши керак.
- Йирик ортопедик жарроҳлик аралашуви керак бўлган пациентлар учун узок муддатли тромбoproфилактика - 5 ҳафтагача тавсия этилади.
- Веноз тромбоземболиялар (ВТЭ) хавфи юқори бўлган, онкологик касалликлар туфайли қорин бўшлиғи ёки тос аъзоларида операция қилинадиган пациентлар учун узок муддатли тромбoproфилактика - 4 ҳафтагача тавсия этилади.

Терапевтик пациентларда веноз тромбоземболияларнинг профилактикаси.

Фленокс® препаратининг тавсия этилган дозаси 40 мг (0,4 мл; 4 000 ХБ) суткасига 1 марта тери остига.

Эноксапарин натрий билан профилактик даволаш тикланиш ҳолатига (масалан, ҳаракатчанликка) қараб камида 6-14 кун давомида амалга оширилиши керак. 14 кундан ортиқ давом этган бундай даволанишнинг фойдаси ҳозирча аниқланмаган.

Чуқур веналар тромбози (ЧВТ) ва ўпка артерияси тромбоземболияси (ЎАТЭ) ни даволаш.

Эноксапарин натрий кунига бир марта 150 ХБ/кг (1,5 мг/кг) дозада ёки кунига икки марта 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дозада тери остига юборилади. Дозалаш схемасини шифокор индивидуал баҳолаш натижаларини ҳисобга олган ҳолда танлайди, у тромбоземболик ва геморрагик ҳодисалар хавфини баҳолашни ўз ичига олиши керак. Дозалаш схемаси 150 ХБ/кг (1,5 мг/кг) суткасига бир марта асоратсиз ва ВТЭ қайталаниш хавфи паст бўлган пациентларга қўлланилиши керак. Дозалаш схемаси 100 ХБ/кг (1 мг/кг) суткасига икки марта бошқа барча пациентларга, шу жумладан семизлик, симптоматик ЎАТЭ, онкологик касалликлар, такрорий ВТЭ ёки проксимал веналар тромбози (ёнбош венаси) бўлган

пациентларга буюрилиши керак.

Эноксапарин натрий ўртача 10 кун давомида қўлланилади. Зарур бўлганда, перорал антикоагулянтларни қабул қилишни бошлаш керак (ушбу бўлимнинг охирида "Эноксапарин натрийдан перорал антикоагулянтларга ўтиш ва аксинча"га қаранг).

Гемодиализ вақтида тромб ҳосил бўлишининг профилактикаси.

Эноксапарин натрийнинг тавсия этилган дозаси 100 ХБ/кг (1 мг/кг).

Қон кетиш хавфи юқори бўлган гуруҳдаги гемодиализ бўлган пациентлар учун 50 ХБ/кг (0,5 мг/кг) (икки марта томирга кириш) ёки 75 ХБ/кг (0,75 мг/кг) (битта томирга кириш) дозасини қўллаш керак.

Гемодиализ вақтида натрий эноксапаринни сеанс бошида контурнинг артериал қисмига юбориш керак. Ушбу дозанинг антикоагулянт таъсири одатда 4 соат давом этадиган гемодиализ сеансини ўтказиш учун етарли бўлади. Бироқ, фибрин ҳалқалари ҳосил бўлганда, масалан, сеанс одатдагидан узоқроқ давом этганда, 50 ХБ дан 100 ХБ/кг гача (0,5 дан 1 мг/кг гача) қўшимча доза юборилиши мумкин.

Профилактика ёки даволаш учун, шунингдек гемодиализ сеанслари вақтида пациентларда эноксапарин натрийни қўллаш бўйича маълумотлар йўқ.

Ўткир коронар синдром: ностабил стенокардия ва ST сегмент тўлқинсиз миокард инфарктини (NSTEMI), шунингдек ST сегмент тўлқинли ўткир миокард инфарктини (STEMI) даволаш.

- ST сегменти тўлқинсиз ностабил стенокардия ва миокард инфарктини даволаш учун тавсия этилган доза 100 ХБ/кг (1 мг/кг) эноксапарин бўлиб, у антиромбоцитар терапия билан биргаликда суткасига икки марта 12 соатлик интервал билан тери остига юборилади. Даволаш камида 2 сутка давомида олиб борилиши ва клиник барқарорлашгунга қадар давом эттирилиши керак. Даволашнинг одатдаги давомийлиги 2 кундан 8 кунгача.
- Асоратлари бўлмаган барча пациентлар учун ацетилсалицил кислотасини перорал равишда 150-300 мг бошланғич юклама дозада (илгари ацетилсалицил кислотаси қабул қилмаган пациентларда) ва узоқ муддат давомида қўллаб-қувватловчи дозада 75-325 мг/кун қабул қилиш тавсия этилади.
- ST сегментининг тўлқинли ўткир миокард инфарктини даволаш учун тавсия этилган натрий эноксапарин дозаси 3000 ХБ (30 мг) бир марталик вена ичига болжос ва 100 ХБ/кг (1 мг/кг) тери ости дозасини ўз ичига олади, шундан сўнг ҳар 12 соатда тери остига 100 ХБ/кг (1 мг/кг) доза юборилади (дастлабки иккита тери ости дозасининг ҳар бири учун максимал 10000 ХБ (100 мг)). Қарши кўрсатмалар бўлмаганда, бир вақтнинг ўзида перорал ацетилсалицил кислотаси (75 мг-325 мг суткасига бир марта) кўринишидаги тегишли антиромбоцитар терапияни буюриш керак. Даволашнинг тавсия этиладиган давомийлиги - 8 кун ёки пациент касалхонага ётқизилганда касалхонадан чиқарилгунга қадар 8 кундан кам. Тромболитик (фибринспецифик ёки нофибринспецифик) билан бир вақтда қўлланилганда натрий эноксапаринни фибринолитик терапия бошланишидан 15 минут олдин ва 30 минут кейин буюриш керак.

≥75 ёшдаги пациентларда дори воситасини дозалаш хусусиятлари куйида келтирилган ("Кекса ёшдаги пациентлар" бўлимига қаранг).

Тери орқали коронар аралашуви бўлган пациентлар:

- агар эноксапаринни тери остига охирги инъекцияси баллонни шиширишдан 8 соатдан кам вақт олдин юборилган бўлса, қўшимча инъекция талаб қилинмайди.
- агар охирги тери ости инъекциясидан баллонни дамлашгача 8 соатдан кўпроқ вақт ўтган бўлса, вена ичига 30 ХБ/кг (0,3 мг/кг) натрий эноксапаринни болжос юбориш зарур.

Махсус гуруҳдаги пациентлар

Педиатрик пациентлар

Ҳозирги вақтда педиатрик пациентларда натрий эноксапаринни қўллашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган.

Кекса ёшдаги пациентлар

Барча кўрсатмаларга кўра, ST сегмент (STEMI) билан миокард инфарктидан ташқари, кекса ёшдаги пациентларда буйрак функцияси бузилишидан ташқари дозани камайтириш талаб қилинмайди (қуйида "Буйрак функциясининг бузилиши" ва "Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

ST сегмент (STEMI) билан миокард инфарктини даволаш учун кекса ёшдаги (≥ 75 ёш) пациентларга препаратнинг бошланғич болус дозасини вена ичига юбориш мумкин эмас. Даволаш 75 ХБ/кг (0,75 мг/кг) дозада ҳар 12 соатда тери остига юборишдан бошланади (дастлабки икки тери ости дозасининг ҳар бири учун максимал 7500 ХБ (75 мг), сўнгра препаратни 75 ХБ/кг (0,75 мг/кг) дозада кейинги дозалар учун тери остига юбориш давом эттирилади). Буйрак функцияси бузилган кекса ёшдаги пациентлар учун препаратни дозалаш хусусиятлари қуйида "Буйрак функциясининг бузилиши" кичик бўлимида ва "Махсус кўрсатмалар" бўлимида баён этилган.

Жигар функциясининг бузилиши.

Ҳозирги вақтда жигар функцияси бузилган пациентларда препаратни қўллаш бўйича чекланган маълумотлар мавжуд ("Фармакодинамикаси" ва "Фармакокинетикаси" бўлимларига қаранг), шунинг учун ушбу тоифадаги пациентларни даволашда эҳтиёт бўлиш керак ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Буйрак функциясининг бузилиши ("Махсус кўрсатмалар" ва "Фармакокинетикаси" бўлимларига қаранг).

Буйрак функциясининг оғир бузилиши.

Эноксапарин натрий буйрак етишмовчилигининг терминал босқичи (креатинин клиренси < 15 мл/мин) бўлган пациентларда ушбу популяция бўйича етарли маълумотлар йўқлиги сабабли тавсия этилмайди, гемодиализ вақтида экстракорпорал қон айланиш тизимида тромб ҳосил бўлишининг олдини олиш бундан мустасно.

Жадвал 4

Оғир буйрак бузилиши бўлган пациентлар учун дозалаш
(креатинин клиренси 15-30 мл/мин)

<u>Кўрсатма</u>	<u>Дозалаш схемаси</u>
Веноз тромбоземболик асоратлар профилактикаси	2000 ХБ (20 мг) суткасига бир марта тери остига
ЧВТ ва ЎАТЭни даволаш	100 ХБ/кг (1 мг/кг) суткасига бир марта тери остига
Ностабил стенокардия ва NSTEMI ни даволаш	100 МЕ/кг (1 мг/кг) подкожно один раз в сутки
Ўткир STEMI ни даволаш (75 ёшгача бўлган пациентларда)	1 x 3000 ХБ (30 мг) вена ичига болус плюс 100 ХБ/кг (1 мг/кг) тана вазни тери остига ва кейинчалик 100 ХБ/кг (1 мг/кг) тана вазни тери остига ҳар 24 соатда
Ўткир STEMI ни даволаш (75 ёшдан ошган пациентларда)	Вена ичига дастлабки болуссиз 100 ХБ/кг (1 мг/кг) тана вазни тери остига ва кейинчалик ҳар 24 соатда 100 ХБ/кг (1 мг/кг) тана вазни тери остига

Тавсия этилган доза коррекцияси препаратнинг гемодиализда қўлланилишига тааллуқли эмас.

Буйрак функциясининг енгил ва ўртача оғирликдаги бузилиши.

Буйрак функцияси ўртача (креатинин клиренси 30-50 мл/мин) ва енгил (креатинин клиренси 50-80 мл/мин) даражада бузилган пациентларга дозани ўзгартириш талаб этилмаслигига қарамай, синчков клиник кузатув тавсия этилди.

Қўллаш усули.

Фленокс® препаратини мушак ичига юборишга рухсат этилмайди.

Жарроҳлик аралашувларидан кейин веноз тромбоэмболик асоратларнинг олдини олиш, ЧВТ ва ЎАТЭ ни даволаш, ностабил стенокардия ва NSTEMI ни даволаш учун натрий эноксапаринни тери остига инъекция қилиш керак.

- STEMI билан ўткир миокард инфарктини даволаш учун препаратни қўллашни вена ичига бир марта болюсли инъекция қилиш ва кейин дарҳол тери остига юборишдан бошлаш керак.
- Гемодиализ вақтида экстракорпорал қон айланиш тизимида тромб ҳосил бўлишининг профилактикаси учун препарат диализ контурининг артериал чизигига юборилади.

Тери остига юбориш техникаси.

Фленокс® препаратини тери остига инъекция қилишни пациент ётган ҳолатда бажарган маъқул. Эноксапарин натрий тери остига чуқур инъекция йўли билан юборилади. Зарур ҳолларда, Фленокс® препаратининг дозаси пациентнинг тана вазнига қараб ўзгартирилиши мумкин. Бунинг учун зарурат туғилганда инъекция қилишдан олдин препаратнинг ортиқча миқдорини шприцдан чиқариб ташлаш керак. Агар препаратнинг ортиқча миқдорини олиб ташлаш зарурати бўлмаса, препаратни йўқотмаслик учун инъекциядан олдин шприцдаги ҳаво пуфакчаларини олиб ташлаш шарт эмас.

Шуни ёдда тутингки, баъзи ҳолларда шприцдаги даражалаш хусусияти туфайли аниқ дозани олишнинг иложи бўлмайди ва шунда ҳажмни шкаланинг энг яқин кийматига яхлитлаш керак бўлади.

Препарат қорин деворининг олдинги ёнбош ёки орқа ёнбош юзасидаги тери ости ёғ тўқимасига навбатма-навбат ўнг ва чап ёнбошга, ҳар бир инъекция учун турли жойлардан фойдаланиб юборилади. Игна бош ва кўрсаткич бармоқлар орасида ҳосил бўлган тери бурмасига нисбатан бурчак остида эмас, балки тери бурмаси қалинлигига вертикал равишда тўлиқ узунликда санчилади. Тери бурмасини бутун инъекция давомида ушлаб туриш керак. Инъекциядан кейин инъекция жойини ишкалаш мумкин эмас.

Игнанинг химоя механизми билан олдиндан тўлдирилган шприцларнинг хавфсизлик тизими инъекция охирида фаоллаштирилади.

Агар пациент препаратни мустақил равишда юбораётган бўлса, унга Фленокс® препаратини химоя игнаси тизими билан шприц-дозада мустақил равишда юбориш бўйича йўриқномаларга қатъий риоя қилишни тавсия этиш лозим.

ST (STEMI) сегмент тўлқинли кечувчи ўткир миокард инфарктини даволаш учун Фленокс® препаратини вена ичига (болюс) юбориш/қўллаш техникаси.

Даволаш венага бир марта болюс инъекция қилишдан бошланади, сўнгра дарҳол тери остига инъекция қилинади.

Фленокс® препарати дозасини эритмаларни вена ичига юбориш учун тизим найчасига юборинг. Препаратни бошқа дори воситалари билан аралаштириб ёки бир вақтда юборишга йўл қўйилмайди. Бошқа дори воситаларининг қолдиқларини бартараф этиш ва шу сабабли уларнинг Фленокс® препарати билан аралашиб кетишининг олдини олиш учун Фленокс® препаратини вена ичига болюсли юборишдан олдин ва кейин тизимни етарли миқдорда 0,9% натрий хлорид эритмаси ёки 5% глюкоза эритмаси билан ювиш лозим. Фленокс®ни 0,9% натрий хлорид эритмасида ёки 5% глюкоза эритмасида хавфсиз равишда юбориш мумкин.

Бошланғич болюс 3000 ХБ (30 мг). Даражаланган олдиндан тўлдирилган шприц ёрдамида 3000 ХБ (30 мг) бошланғич болюс юбориш учун шприцда аниқ 3000 ХБ (30 мг) қолиши учун шприцдан ортиқча ҳажмни олиб ташлаш керак. Шундан сўнг 3000 ХБ (30 мг) дозани тўғридан-тўғри вена ичига юбориш мумкин.

Қўшимча болюс тери орқали коронар аралашувда (ТОКА) агар охириги препарат баллонни шиширишдан 8 соатдан кўпроқ вақт олдин тери остига юборилган бўлса. ТОКА ўтказилаётган пациентларга, агар охириги марта баллонни шиширишдан 8 соатдан кўпроқ вақт олдин тери остига дори юборилган бўлса, қўшимча 30 ХБ/кг (0,3 мг/кг) вена ичига

болюс юбориш керак.

Бундай кичик ҳажми юбориш аниқлигини таъминлаш учун препаратни 300 ХБ/мл (3 мг/мл) концентрациясига суюлтириш тавсия этилади.

Венага юбориш учун системага юбориш учун шприц ёрдамида керакли миқдорда суюлтирилган эритма олинади.

Суюлтириш бажарилгандан сўнг, юбориш учун ҳажми қуйидаги формула ёрдамида ҳисоблаш мумкин:

[Суюлтирилган эритма ҳажми (мл) = Пациентнинг тана вазни (кг) $\times$ 0,1], ёки 5-жадвалдан фойдаланинг.

Препаратни қўллашдан олдин бевосита суюлтириш тавсия этилади.

Жадвал 5.

Препарат 300 ХБ (3 мг)/мл концентрациягача суюлтирилгандан кейин вена ичига инфузиялар учун тизим орқали юборилиши керак бўлган ҳажм.

Тана вазни	Зарур доза 30 ХБ/кг (0,3 мг/кг)	Препарат охирги концентрацияси 300 ХБ (3 мг) /мл гача суюлтирилгандан кейин юборилиши керак бўлган ҳажм	
		мг	мл
кг	ХБ		
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Диализ контурини артериал қисмига юбориш.

Экстракорпорал қон айланиш тизимида тромб ҳосил бўлишининг олдини олиш учун гемодиализ ўтказишда диализ контурининг артериал магистрали орқали натрий эноксапарин юборилади.

Эноксапарин натрийдан перорал антикоагулянтларга ўтиш.

Эноксапарин натрийдан витамин К (АВК) антагонистларига ўтиш.

АВК таъсирини баҳолаш учун клиник мониторинг ва лаборатория кўрсаткичларини назорат қилишни кучайтириш керак [протромбин вақти халқаро нормаллаштирилган

нисбат (ХНН) оркали ифодаланган]. АВКнинг максимал таъсирига эришиш учун маълум вақт оралиғи мавжудлиги сабабли, кетма-кет иккита тест натижаларига кўра ХННнинг мақсадли терапевтик диапазонида эришилгунга қадар натрий эноксапаринни доимий дозада юборишни давом эттириш керак.

АВК қабул қилаётган пациентларда АВК бекор қилиниши ва ХНН терапевтик диапазондан пастга тушганда эноксапарин натрийнинг биринчи дозаси юборилиши керак.

Эноксапарин натрийдан бевосита перорал антикогулянтларга (БПОАК) ўтиши ва аксинча.

Ҳозирги вақтда натрий эноксапаринни қабул қилаётган пациентларда уни бекор қилиш ва кейинги режалаштирилган натрий эноксапарин дозаси вақтидан 0-2 соат олдин (маълум бир БПОАКни тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномага қараб) БПОАКни қўллашни бошлаш керак.

Ҳозирги вақтда БПОАК қабул қилаётган пациентларга эноксапарин натрийнинг биринчи дозаси БПОАКнинг кейинги дозаси юборилиши керак бўлган пайтда юборилиши керак.

Препаратни ўмуртқа поғонаси/эпидурал анестезия ёки лумбал пункция вақтида қўллаш.

Агар шифокор ўмуртқа поғонаси/эпидурал анестезия ёки лумбал пункция вақтида антикоагулянтларни қўллаш зарурлиги тўғрисида қарор қабул қилса, нейроаксиал гематома ривожланиш хавфи туфайли синчков неврологик кузатув тавсия этилади ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Профилактик дозаларни қўллаш.

Профилактик дозада эноксапарин натрийнинг охириги инъекцияси ва игна ёки катетерни юбориш ўртасида камида 12 соатлик интервал бўлиши керак.

Узоқ муддатли кириш билан муолажани бажаришда катетерни олиб ташлашдан олдин камида 12 соат давом этадиган худди шундай интервалга риоя қилиш керак.

Креатинин клиренси [15-30] мл/мин бўлган пациентларда пункция/ўрнатиш ёки катетерни олиб ташлашдан олдин интервални 24 соатгача узайтириш мақсадга мувофиқлигини кўриб чиқиш керак. Жарроҳлик аралашувидан икки соат олдин 2000 ХБ (20 мг) дозада эноксапарин натрийни дастлабки юбориш нейроаксиал анестезияда қўлланилмайди.

Даволаш дозаларини қўллаш.

Даволовчи дозада эноксапарин натрийнинг охириги инъекцияси ва игна ёки катетерни юбориш ўртасида камида 24 соатлик интервал бўлиши керак ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига ҳам қаранг).

Катетерни олиб ташлашдан олдин узайтирилган кириш билан муолажани амалга оширишда худди шундай вақт интервали, камида 24 соат бўлиши керак.

Креатинин клиренси [15-30] мл/мин бўлган пациентларда пункция/ўрнатиш ёки катетерни олиб ташлашдан олдин бу интервални 48 соатгача узайтириш мақсадга мувофиқлигини кўриб чиқиш керак.

Схема бўйича препаратни суткасига 2 марта (яъни 75 ХБ/кг (0,75 мг/кг) суткасига 2 марта ёки 100 ХБ/кг (1 мг/кг) суткасига 2 марта) қабул қиладиган пациентлар катетерни ўрнатиш ёки олиб ташлашдан олдин етарли вақт оралиғини таъминлаш учун натрий эноксапаринни иккинчи дозасини ўтказиб юборишлари керак.

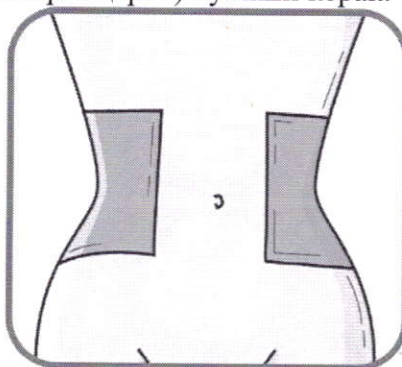
Кўрсатилган вақт нуқталарида анти-Ха препаратининг фаоллиги ҳали ҳам сақланиб қолиши мумкин ва кўрсатилган интервалларга риоя қилиш нейроаксиал гематома ривожланиш хавфининг йўқлигини кафолатламайди.

Шунга кўра, натрий эноксапаринни ўмуртқа поғонаси/эпидурал пункциядан ёки катетерни олиб ташлашдан камида 4 соат ўтгач қўллаш мумкин эмас. Ушбу интервал маълум бир пациентнинг хавф омилларини ҳисобга олган ҳолда тромбоз хавфини ҳам, ушбу муолажа учун қон кетиш хавфини ҳам ҳисобга олган ҳолда фойда/хавф нисбатини баҳолашга асосланиши керак.

Фленокс® препаратини шприц дозасида мустақил юбориш бўйича йўриқнома

1. Қўлларни сув билан совунлаб ювиш. Уларни куритинг.
2. Қорин бўшлиғининг ўнг ёки чап қисмини танлаш. Бу қисм киндикдан камида 5

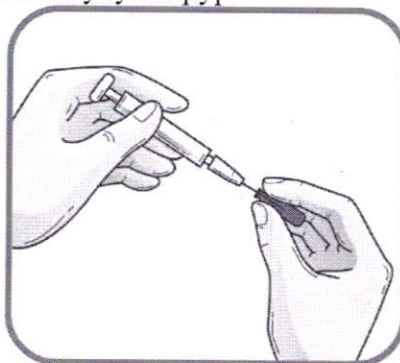
сантиметр узокликда (ён томонларга қараб) бўлиши керак.



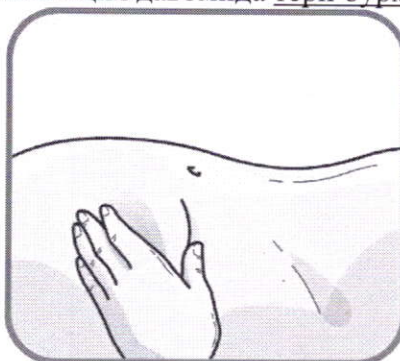
3. Ўтган сафар қайси томонга инъекция қилинганлигига қараб, инъекция жойини ўзгартириб, қориннинг ўнг ва чап томонларига навбатма-навбат инъекция қилинади. Инъекция жойини спиртли тампон билан тозаланг.



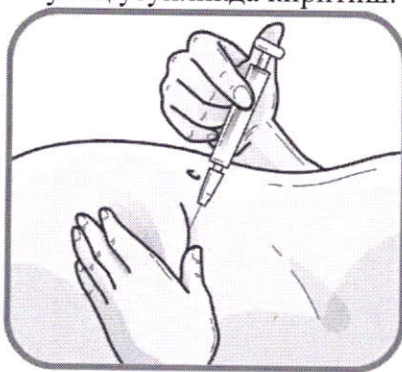
4. Фленох® препарати шприцга уланган игнанинг қалпоқчасини эҳтиёткорлик билан олинг. Бу қалпоқчани олиб ташланг. Шприц олдиндан тўлдирилган ва ишлатишга тайёр бўлади. Ҳаво пуфакчаларидан халос бўлиш учун инъекцияни бажариш учун поршенни **БОСМАСЛИК КЕРАК**. Бу дори воситасининг йўқолишига олиб келиши мумкин. Қалпоқча олингач, игнанинг бирор нарсага тегишига йўл қўймаслик керак. Бу игнанинг тоза (стерил) бўлишини таъминлаш учун зарур.



5. Шприцни қўлда худди ёзаётганда қалам ушлагандек ушлаб туриб, иккинчи қўлнинг кўрсаткич ва бош бармоқлари билан тозаланган қорин соҳаси терисини бироз тортиб, бурма ҳосил қилинади. Бутун инъекция давомида тери бурмасини ушлаб туриш шарт.



6. Шприцни шундай ушлаш керакки, игна пастга қараган бўлсин (вертикал 90° бурчак остида). Игнани тери бурмасига тўлиқ узунликда киритиш.



7. Бармоқ билан шприц поршени босилади. Инъекция давомида тери бурмасини ушлаб туриш шарт.

8. Игнани тескари йўналишда тўғри чиқариб киритиш. Энди терининг бурмасини қўйиб юбориш мумкин. Шприцни дарҳол яқин атрофдаги ўткир буюмлар учун идишга ташланг. Кўкаришнинг пайдо бўлишини олдини олиш учун препарат юборилгандан сўнг инъекция жойини ишқалаш керак эмас.

Ножўя таъсирлар

Препарат хавфсизлик профилининг умумий таърифи

Клиник тадқиқотлар доирасида натрий эноксапарин қабул қилган 15 000 дан ортиқ пациентларда натрий эноксапарин тадқиқ қилинди. Улар орасида тромбоемболик асоратлар хавфи юқори бўлган пациентларда ортопедик жаррохлик аралашувлари ёки қорин бўшлиғи аъзоларида жаррохлик аралашувларидан сўнг чуқур веналар тромбозининг профилактикаси учун препаратни қўллашнинг 1776 та ҳолати, чуқур веналар тромбозининг профилактикаси учун препаратни қўллашнинг 1169 та ҳолати қайд этилган. Ўпка артерияси тромбоемболияси билан ёки усиз чуқур веналар тромбозини даволаш учун препарат қўлланилган 559 та ҳолат, ностабил стенокардия ва Q тўлқинсиз миокард инфарктини даволаш учун препарат қўлланилган 1578 та ҳолат ва ST сегмент тўлқинли ўткир миокард инфарктини даволаш учун 10 176 та ҳолат.

Ушбу клиник синовлар давомида натрий эноксапаринни қабул қилиш тартиби кўрсатмаларга қараб фаркланади. Эноксапарин натрийнинг дозаси операциядан кейин ёки ўткир касаллик ва ҳаракатланишнинг кучли чекланганлиги бўлган пациентларда чуқур веналар тромбозининг олдини олиш учун кунига бир марта тери остига 4000 ХБ (40 мг) ни ташкил этди. Ўпка артерияси тромбоемболияси бўлган ёки бўлмаган чуқур веналар тромбозини даволашда натрий эноксапарин қабул қилган пациентлар ҳар 12 соатда тери остига 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дозада ёки кунига бир марта тери остига 150 ХБ/кг (1,5 мг/кг) дозада қабул қилишган. Клиник тадқиқотларда ностабил стенокардия ва Q тўлқинсиз миокард инфарктини даволаш учун доза 100 ХБ/кг (1 мг/кг) ҳар 12 соатда тери остига, ST сегмент тўлқинли ўткир миокард инфарктини даволаш учун эса клиник тадқиқотда натрий эноксапарин 3000 ХБ (30 мг) вена ичига болўсли юборилди, кейинчалик ҳар 12 соатда 100 ХБ/кг (1 мг/кг) тери остига юборилди.

Клиник тадқиқотларда энг кўп учрайдиган реакциялар қон кетиш, тромбоцитопения ва тромбоцитоз бўлган ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг) ва қуйида "Баъзи ножўя реакциялар таърифи").

Фаол рақ билан касалланган пациентларда ЧВТ ва ЎАТЭни узоқ муддатли даволашда эноксапарин хавфсизлик профили унинг ЧВТ ва ЎАТЭни даволашдаги хавфсизлик профилига ўхшашдир.

Эноксапарин билан даволаш билан боғлиқ ўткир тарқалган экзантематоз пустиула (ЎГЭП) ҳақида хабар берилган ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Клиник тадқиқотларда қайд этилган ва рўйхатдан ўтгандан кейинги фойдаланиш тажрибаси даврида қайд этилган бошқа ножўя таъсирлар (* рўйхатдан ўтгандан кейинги фойдаланиш тажрибасидан олинган реакцияларни англатади) қуйида келтирилган.

Юзага келиш учраш тез-тезликка кўра ножўя реакциялар қуйидаги тоифаларга бўлинган: жуда тез-тез ($\geq 1/10$); тез-тез ($\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача); тез-тез эмас ($\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача); кам ҳолларда ($\geq 1/10000$ дан $< 1/1000$ гача); жуда кам ҳолларда ($< 1/10000$); учраш тез-тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлар бўйича баҳолаш мумкин эмас). Ҳар бир "Тизим-Аъзо-Синф" тоифаси доирасида ножўя таъсирлар уларнинг жиддийлик даражасининг пасайиши тартибида келтирилган.

Қон ва лимфа тизими томонидан бузилишлар

Тез-тез: қон кетиши, геморрагик анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоз.

Кам ҳолларда: эозинофилия*, тромбоз билан кечувчи иммуноаллергик тромбоцитопения ҳоллари; бу ҳолларнинг баъзиларида тромбоз аъзолар инфаркти ёки қўл-оёқлар ишемияси билан бирга кечган ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Иммунитет тизими томонидан бузилишлар

Тез-тез: аллергия реакция.

Кам ҳолларда: анафилактик/анафилактоид реакциялар, шу жумладан шок*.

Нерв тизими томонидан бузилишлар

Тез-тез: бош оғриғи*

Қон томир тизими томонидан бузилишлар

Кам ҳолларда: ўмurtқа поғонаси гематома* (ёки нейроаксиал гематома). Ушбу реакциялар турли даражадаги неврологик бузилишларга, шу жумладан узоқ муддатли ёки қайтариб бўлмайдиган фалажликка олиб келди ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Гепатобилиар тизими томонидан бузилишлар

Жуда тез-тез: жигар ферментлари даражасининг ошиши (асосан трансаминазалар даражаси норманинг юқори чегарасидан 3 барабар юқори).

Тез-тез эмас: жигарнинг гепатоцеллюляр шикастланиши*

Кам ҳолларда: жигарнинг холестатик шикастланиши*

Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар

Тез-тез: эшакеми, кичима, эритема

Тез-тез эмас: буллёз дерматит

Кам ҳолларда: алопеция*, тери васкулити*, тери некрози*, одатда инъекция жойида пайдо бўлади (бу ҳодисалардан олдин одатда пурпура ёки эритематоз инфильтрацияланган оғриқли тошмалар пайдо бўлади). Инъекция жойидаги тугунлар* (эноксапарин кистоз бўлмаган "чўнтаклари" бўлган яллиғланиш тугунлари). Улар бир неча кундан кейин сўрилиб кетади ва препаратни бекор қилишни талаб қилмайди.

Учраш тез-тезлиги номаълум: ўткир тарқалган экзантематоз пустулёз

Таянч-ҳаракат тизими, бириктирувчи тўқима ва суяклари томонидан бузилишлар

Кам ҳолларда: узоқ муддатли терапиядан сўнг остеопороз* (3 ойдан ортиқ).

Препарат юборилган жойидаги умумий бузилишлар ва реакциялар

Тез-тез: инъекция жойидаги гематома, инъекция жойидаги оғриқ, инъекция жойидаги бошқа реакциялар (масалан, шиш, қон кетиши, ўта юқори сезувчанлик, яллиғланиш, ҳажмли шаклланиш, оғриқ ёки бошқа реакциялар).

Тез-тез эмас: маҳаллий таъсирланиш ҳисси, инъекция жойида тери некрози.

Текширув натижалари бўйича ўзгаришлар

Кам ҳолларда: гиперкалиемия* ("Махсус кўрсатмалар" ва "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимларига қаранг).

Алоҳида ножўя реакциялар таърифи

Қон кетиши. Клиник тадқиқотларда қон кетиши энг кўп хабар қилинган ножўя таъсирлар эди. Бунга жиддий қон кетишлар ҳам киради, бу ҳақда пациентларнинг 4,2% (жарроҳлик профили) хабар берган. Бу ҳолатларнинг баъзилари ўлим билан тугаган.

Қуйидаги ҳолатларда геморрагик асоратлар жиддий деб баҳоланди:

- агар қон кетиши муҳим клиник ҳодисани келтириб чиқарган бўлса;
- агар қон кетиши гемоглобин даражасининг ≥ 2 г/дл га пасайиши ёки 2 ёки ундан ортиқ қон препаратлари трансфузияси билан бирга кузатилган бўлса;
- ретроперитонеал ва бош мия ички қон қуйилишлари ҳар доим жиддий деб баҳоланган.
- Бошқа антикоагулянтлар каби, қон кетиши ҳамроҳ хавф омиллари мавжуд бўлганда юзага келиши мумкин, масалан:
- қон кетишга моил бўлган органик шикастланишлар; инвазив муолажалар ёки гемостазга таъсир килувчи дори воситаларини бир вақтнинг ўзида қўллаш ("Махсус кўрсатмалар" ва "Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимларига қаранг).

Жадвал 7

MedDRA таснифи бўйича "Тизим-Аъзо-Синф" тоифалари	Жарроҳлик пациентларда ЧВТ профилактикаси	Терапевтик пациентларда ЧГВ профилактикаси	Ўпка артерияси эмболияси бўлган ёки бўлмаган ЧВТни консерватив даволаш	ST сегмент элевациясиз ностабил стенокардия/миокард инфаркти	ST сегмент элевацияси билан миокард инфаркти
Қон ва лимфа тизими томонидан бузилишлар.	<i>Жуда тез-тез:</i> геморрагик ҳодисалар* <i>Кам ҳолларда:</i> ретроперитонеал қон қуйилиши	<i>Тез-тез:</i> геморрагик ҳодисалар *	<i>Жуда тез-тез:</i> геморрагик ҳодисалар* <i>Тез-тез эмас:</i> бош мия ички қон қуюлиши, ретроперитонеал қон қуюлиши	<i>Тез-тез:</i> геморрагик ҳодисалар* <i>Кам ҳолларда:</i> ретроперитонеал қон қуйилиши	<i>Тез-тез:</i> геморрагик ҳодисалар* <i>Тез-тез эмас:</i> бош мия ички қон қуюлиши, ретроперитонеал қон қуюлиши

* Масалан: гематома, экхимоз (инъекция жойида эмас), жароҳат гематомаси, гематурия, бурундан қон кетиши ва меъда-ичакдан қон кетиши.

Жадвал 8

Тромбоцитопения и тромбоцитоз.

MedDRA таснифи бўйича "Тизим-Аъзо-Синф" тоифалари	Жарроҳлик пациентларда ЧВТ профилактикаси	Терапевтик пациентларда ЧГВ профилактикаси	Ўпка артерияси эмболияси бўлган ёки бўлмаган ЧВТни консерватив даволаш	ST сегмент элевациясиз ностабил стенокардия/миокард инфаркти	ST сегмент элевацияси билан миокард инфаркти
Қон ва лимфа тизими томонидан бузилишлар	<i>Жуда тез-тез:</i> тромбоцитоз* <i>Тез-тез:</i> тромбоцитопения	<i>Тез-тез эмас:</i> тромбоцитопения	<i>Жуда тез-тез:</i> тромбоцитоз* <i>Тез-тез:</i> тромбоцитопения	<i>Тез-тез эмас:</i> тромбоцитопения	<i>Тез-тез:</i> тромбоцитоз*, тромбоцитопения <i>Жуда кам ҳолларда:</i> иммуно-аллерги тромбоцитопения

* Тромбоцитлар миқдори >400 г/л.

Болалар ёшидаги пациентлар.

Эноксапарин натрийнинг болалар учун хавфсизлиги ва самарадорлиги бугунги кунда ўрганилмаган ("Қўллаш усули" бўлимига қаранг).

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Бундай ҳолатлари бўлган пациентларга натрий эноксапаринни қўллаш мумкин эмас:

- Натрий эноксапарин, гепарин ёки унинг ҳосилаларига, шу жумладан бошқа паст молекуляр гепаринларга ёки ҳар қандай ёрдамчи моддаларга юқори сезувчанлик ("Таркиб" бўлимига қаранг).
- Анамнезда иммун воситачилигидаги гепарин индуцирланган тромбоцитопения (ГИТ) мавжудлиги, охириги 100 кун ичида ёки айланиб юрувчи антитаналар мавжуд бўлганда ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига ҳам қаранг).
- Фаол клиник жиҳатдан аҳамиятли қон кетишлар ва қон кетиш хавфи юқори бўлган ёндош ҳолатлар, шу жумладан:
 - яқин орада ўтказилган геморрагик инсульт,
 - меъда-ичак йўллари яра касаллиги,
 - қон кетиш хавфи юқори бўлган хавфли ўсма мавжудлиги,
 - бош мия, орқа мия ёки кўзларда яқинда ўтказилган жарроҳлик амалиёти,
 - қизилўнгачнинг маълум ёки тахмин қилинаётган варикоз кенгайган веналари,
 - артериовеноз мальформациялар,
 - қон томирлари аневризмалари ёки йирик умуртка ички ёки мия ички қон томирлари аномалиялари.
- Олдинги 24 соат ичида даволаш учун натрий эноксапарин қўлланилганда умуртка поғонаси ёки эпидурал анестезия ёки локорегионар анестезия ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Дориларнинг ўзаро таъсири

Қуйида келтирилган препаратлар билан бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.

Гемостазга таъсир этувчи дори воситалари ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг). Гемостазга таъсир қилувчи баъзи препаратларни натрий эноксапарин билан даволашни бошлашдан олдин бекор қилиш тавсия этилади, бундай препаратлар мутлақо зарур бўлган ҳолатлар бундан мустасно. Агар бундай комбинация кўрсатилган бўлса, эноксапарин натрийни синчков клиник ва лаборатория назорати остида қўллаш керак.

Бундай препаратларга қуйидагилар киради:

- тизимли қўллаш учун салицилатлар, яллиғланишга қарши дозаларда ацетилсалицил кислотаси ва ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП), шу жумладан кеторолак;
- бошқа тромболитиклар (масалан, алтеплаза, ретоплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) ва антикоагулянтлар ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг).

Бир вақтда қўллашда эҳтиёткорлик талаб этиладиган препаратлар.

Қуйида кўрсатилган дори воситаларини натрий эноксапарин билан бир вақтда эҳтиёткорлик билан қўллаш мумкин:

- гемостазга таъсир қилувчи бошқа препаратлар, масалан:
 - қон кетиш хавфи туфайли ўткир коронар синдромда кўрсатилган тромбоцитлар агрегацияси ингибиторлари, шу жумладан антиагрегант дозада ацетилсалицил кислотаси (кардиопротекция), клопидогрель, тиклопидин ва гликопротеин IIb/IIIa антагонистлари;
 - декстран 40;
 - тизимли қўллаш учун глюкокортикоидлар.
- калий миқдорини оширувчи дори воситалари. Қон зардобидида калий миқдорини оширадиган препаратларни синчиклаб клиник ва лаборатория назорати остида натрий эноксапарин билан бир вақтда буюриш мумкин ("Махсус кўрсатмалар" ва "Ножўя таъсирлар" бўлимларига қаранг).

Махсус кўрсатмалар

Умумий огоҳлантиришлар

Эноксапарин натрийни бошқа паст молекуляр гепаринлар (ПМГ) ўрнига ўзаро алмашинувчи (бирликка бирлик) сифатида тайинлаш мумкин эмас. Бу дори воситалари ишлаб чиқариш жараёни, молекуляр массаси, специфик анти-Ха ва анти-IIa фаоллиги, фаоллик бирлиги, дозалаш тартиби, клиник самарадорлиги ва хавфсизлиги билан фарқланади. Бу фармакокинетика ва биологик фаолликдаги фарқларни келтириб чиқаради (масалан, антитромбин фаоллиги, тромбоцитлар билан ўзаро таъсири).

Биобарин, ҳар бир препаратни қўллашда алоҳида эҳтиёткорликка риоя қилиш ва қўллаш бўйича махсус кўрсатмаларни бажариш лозим.

Анамнезда гепарин-индуцирланган тромбоцитопения (ГИТ) мавжудлиги (> 100 кун).

Натрий эноксапаринни анамнезида сўнгги 100 кун ичида иммун воситачилигидаги ГИТ бўлган ёки айланиб юрувчи антитаналар мавжуд бўлган пациентларга қўллаш мумкин эмас ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига қаранг). Айланиб юрувчи антитаналар бир неча йиллар давомида сақланиб қолиши мумкин.

Эноксапарин натрийни анамнезида (100 кундан ортиқ вақт олдин) айланиб юрувчи антитаналарсиз иммун воситачилигидаги ГИТ бўлган пациентларга алоҳида эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. Бундай ҳолатда натрий эноксапаринни қўллаш тўғрисидаги қарор фақат фойда/хавф нисбати синчковлик билан баҳолангандан ва муқобил ногапарин даволаш воситаларидан (масалан, натрий данапароид ёки лепирудин) фойдаланиш имконияти кўриб чиқилгандан сўнг қабул қилиниши керак.

Тромбоцитлар таркибини мониторинг қилиш.

Шунингдек, ПМГ (паст молекуляр гепарин) қўлланилганда антитаначалар билан боғлиқ ГИТ пайдо бўлиш хавфи мавжуд бўлиб, у одатда натрий эноксапарин билан даволаш бошлангандан кейин 5- ва 21-кунлар орасида ривожланади.

ГИТ хавфи жарроҳлик аралашувини бошдан кечирган пациентларда, айниқса, кардиожарроҳлик операцияларидан кейин, шунингдек, онкологик пациентларда юқори бўлади.

Шу муносабат билан тромбоцитлар даражасини эноксапарин натрий билан даволашдан олдин аниқлаш, шунингдек, кейинчалик даволаш жараёнида мунтазам равишда назорат қилиш тавсия этилади.

ГИТни кўрсатиши мумкин бўлган клиник симптомлар мавжуд бўлганда (артериал ва/ёки веноз тромбоэмболиянинг ҳар қандай янги эпизоди, инъекция жойидаги ҳар қандай оғрикли тери зарарланишлари, терапия фонида ҳар қандай аллергик ёки анафилактоид реакциялар) тромбоцитлар даражасини аниқлаш керак. Пациент бундай симптомлар пайдо бўлиши мумкинлиги ва бу ҳақда дарҳол шифокорга хабар беришлари кераклиги ҳақида огоҳлантирилиши керак.

Клиник амалиётда тромбоцитлар даражасининг сезиларли пасайиши (дастлабки даражадан 30-50%) тасдиқланганда, эноксапарин натрийни дарҳол бекор қилиш ва пациентни бошқа муқобил ногапарин препаратига ўтказиш керак.

Геморрагик ҳодисалар.

Бошқа антикоагулянтларни қўллашда бўлгани каби, ҳар қандай локализациядаги қон кетиши ривожланиши мумкин. Қон кетиш пайдо бўлганда унинг манбаини аниқлаш ва тегишли даволашни бошлаш керак.

Эноксапарин натрий, бошқа антикоагулянт препаратлар каби, қон кетиш эҳтимолини оширадиган ҳолатларда эҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак, масалан:

- гемостаз бузилиши;
- анамнезда яра касаллиги мавжудлиги;
- яқин орада ўтказилган ишемик инсульт;
- оғир артериал гипертензия;
- яқин орада диабетик ретинопатия ривожланиши;

- нерв тизими ёки кўриш аъзоларида жаррохлик аралашувлари;
- гемостазга таъсир этувчи препаратларни бир вақтда қўллаш ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Лаборатория таҳлиллари.

Эноксапарин натрий веноз тромбоземболиянинг профилактикаси учун қўлланиладиган дозаларда қон кетиш вақтига, умумий коагуляция кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатмайди, шунингдек, тромбоцитлар агрегациясига ва фибриногеннинг тромбоцитлар билан боғланишига таъсир қилмайди.

Препарат юқори дозаларда қўлланилганда фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти (фҚТВ) ва фаоллаштирилган қон ивиш вақти (АВС) кўрсаткичларининг ошиши кузатилиши мумкин.

фҚТВ ва АВСнинг ошиши ва натрий эноксапарин антитромботик фаоллигининг ошиши орасида пропорционал боғлиқлик йўқлиги сабабли, бу кўрсаткичлар ишончсиз бўлиб, натрий эноксапарин фаоллигини мониторинг қилиш учун ишлатилиши мумкин эмас.

Умуртқа поғонаси/эпидурал анестезия ёки орқа мия пункциясида препаратни қўллаш

Умуртқа поғонаси/эпидурал анестезия ёки люмбал пункция терапевтик дозаларда натрий эноксапарин қўлланилгандан кейин 24 соат ичида амалга оширилмаслиги керак ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" бўлимига ҳам қаранг).

Бир вақтнинг ўзида натрий эноксапарин қўлланилганда ва умуртқа/эпидурал анестезия ёки умуртқа поғонаси пункция ўтказилганда нейроаксиал гематома ҳолатлари қайд этилган, бу эса узоқ муддатли ёки қайтариб бўлмайдиган фалажликка олиб келган. Бу ҳолатлар эноксапарин натрийни 4000 ХБ (40 мг) схемаси бўйича суткасига бир марта ёки пастроқ дозаларда қўлланилганда кам учрайди. Бундай асоратлар хавфи операциядан кейинги доимий эпидурал катетерларни қўллашда, гемостазга таъсир қилувчи бошқа препаратларни (масалан, ностероид яллиғланишга қарши воситалар) бир вақтнинг ўзида қўллашда, травматик ёки такрорий эпидурал ёки умуртқа поғонаси муолажаларни ўтказишда, шунингдек, анамнезида умуртқа поғонасида жаррохлик аралашувлари бўлган ёки унинг деформациялари бўлган пациентларда юқори бўлади.

Бир вақтнинг ўзида натрий эноксапаринни қўллаш ва эпидурал ёки умуртқа поғонаси анестезияси/аналгезияси ёки люмбал пункция билан боғлиқ қон кетишининг потенциал хавфини камайтириш учун натрий эноксапарин фармакокинетик профилини ҳисобга олиш керак ("Фармакокинетикаси" бўлимига қаранг). Эпидурал катетерни ўрнатиш ёки олиб ташлаш ёки люмбал пункцияни ўтказиш натрий эноксапаринининг антикоагулянт таъсири минимал бўлган пайтда амалга оширилиши керак. Бироқ, муайян пациентда паст антикоагулянт таъсирга эришишнинг аниқ вақти номаълум. Шунинг ҳам ҳисобга олиш керакки, креатинин клиренси 15-30 мл/мин бўлган пациентларда эноксапарин натрийнинг чиқарилиши секинлашади ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг).

Агар шифокор эпидурал/умуртқа поғонаси анестезияси ёки умуртқа поғонаси пункцияси фонида антикоагулянт терапия ўтказиш тўғрисида қарор қабул қилса, белнинг ўрта қисмида оғриқ, сенсор ёки ҳаракат бузилишлари (оёқларнинг увишиши ёки заифлиги), ичак ва/ёки сийдик пуфаги фаолиятининг бузилиши каби неврологик бузилишларнинг ҳар қандай белгиларини аниқлаш учун тез-тез мониторинг ўтказиш зарур. Пациентга юқорида санаб ўтилган белгиларнинг пайдо бўлиши ҳақида дарҳол шифокорга хабар бериш зарурлиги ҳақида маълумот бериш керак.

Умуртқа поғонаси гематомаси шаклланишига шубҳа туғилганда, зудлик билан тегишли ташхис қўйиш ва даволашни бошлаш, шу жумладан, умуртқа поғонаси декомпрессияси масаласини кўриб чиқиш зарур, гарчи бундай аралашув салбий неврологик оқибатларнинг олдини олишни кафолатламаса ҳам.

Тери некрози / тери васкулити.

Паст молекуляр гепаринларни қўллаш фонида тери некрози ва тери васкулити ривожланиши ҳолатлари ҳақида хабар берилган, бундай ҳолларда препаратни дарҳол бекор қилиш керак.

Тери оркали коронар ревааскуляризация муолажалари.

Ностабил стенокардия, ST сегмент тўлқинсиз миокард инфаркти (NSTEMI) ва ST сегмент тўлқинли ўткир миокард инфарктини (STEMI) даволашда қон томирларда инструментал аралашувлардан кейин қон кетиш хавфини камайтириш учун натрий эноксапарин дозаларини юбориш орасидаги тавсия этилган интервалларга қатъий риоя қилиш керак.

Тери оркали коронар аралашувдан кейин пункция жойида гемостазни таъминлаш муҳимдир.

Агар мослама пункция жойини ёпиш учун ишлатилса, муолажадан сўнг дарҳол интродьюсер олиб ташланиши мумкин.

Агар қон-томирни қўл билан босиш усули қўлланилса, қон-томир ичига ёки тери остига эноксапарин натрийнинг охириги инъекциясидан 6 соат ўтгач, интродьюсер олиб ташланиши керак.

Агар эноксапарин натрий билан терапия давом эттирилиши керак бўлса, кейинги режалаштирилган дозани интродьюсер олиб ташлангандан кейин камида 6-8 соат ўтгач юбориш керак.

Қон кетиш ёки гематома ҳосил бўлиш белгиларини ўз вақтида аниқлаш учун пункция жойини назорат қилиш керак.

Юрак клапанларининг механик протезлари.

Юрак клапанларининг механик протезлари бўлган пациентларда тромбозми асоратларнинг олдини олиш учун эноксапаринни қўллаш алоҳида ўрганилмаган. Бироқ, тромбозми асоратларнинг олдини олиш учун эноксапарин қабул қилган юрак клапанларининг механик протезлари бўлган пациентларда тромбознинг бир нечта алоҳида ҳолатлари қайд этилган. Қўшимча хавфни келтириб чиқариши мумкин бўлган омилларнинг мавжудлиги, шу жумладан асосий касаллик ва чекланган клиник маълумотлар бундай ҳолатларни баҳолашни қийинлаштиради. Уларнинг баъзилари тромбоз она ва ҳомила учун ўлимга олиб келган ҳомиладор аёлларда кузатилган.

Механик сунъий юрак клапанлари бўлган ҳомиладор аёллар.

Юракнинг механик сунъий клапанлари бўлган ҳомиладор аёлларда тромбозпрофилактика учун натрий эноксапаринни қўллаш етарлича ўрганилмаган. Клиник тадқиқотда юракнинг механик клапанлари бўлган ҳомиладор аёллар тромбозми хавфини камайтириш учун натрий эноксапарин (100 ХБ/кг (1 мг/кг) суткасига икки марта) қабул қилишган, 8 аёлдан 2 тасида клапан обструкциясига ва она ҳамда ҳомиланинг ўлимига олиб келган тромблар ҳосил бўлган.

Постмаркетинг даврида тромбозпрофилактика мақсадида натрий эноксапарин қабул қилган механик сунъий юрак клапанлари бўлган ҳомиладор аёлларда клапанлар тромбози ҳақида алоҳида хабарлар келиб тушган.

Юракнинг механик клапанлари бўлган ҳомиладор аёлларда тромбозми хавфи юқори бўлиши мумкин.

Кекса ёшдаги пациентлар. Препарат профилактик доза диапазонида қўлланилганда кекса ёшдаги пациентларда қон кетишга мойилликнинг ошиши кузатилмади. Кекса ёшдаги пациентларда (айниқса 80 ёшдан ошганларда) препаратни терапевтик дозаларда қўллаш геморрагик асоратлар хавфини ошириши мумкин. ST сегменти (STEMI) тўлқинли миокард инфаркти билан даволанаётган 75 ёшдан ошган пациент учун синчков клиник мониторинг тавсия этилади, шунингдек, дозани камайтириш имконияти кўриб чиқилиши мумкин ("Қўллаш усули ва дозалари" ва "Фармакокинетикаси" бўлимларига қаранг).

Буйрак функциясининг бузилиши. Буйрак функцияси бузилган пациентларда эноксапарин натрий экспозициясининг ошиши кузатилади, бу эса қон кетиш хавфини оширади. Бундай пациентлар учун пухта клиник мониторинг тавсия этилади, шунингдек, анти-Ха фаоллигини аниқлаш орқали биологик мониторинг ўтказиш зарурати кўриб чиқилиши мумкин ("Қўллаш усули ва дозалари" ва "Фармакокинетикаси" бўлимларига қаранг).

Эноксапарин натрий буйрак касаллигининг терминал босқичи (креатинин клиренси < 15 мл/мин) бўлган пациентларга ушбу популяция бўйича етарли маълумотлар йўқлиги

сабабли тавсия этилмайди, гемодиализ вақтида экстракорпорал қон айланишида тромбозларнинг профилактикаси бундан мустасно.

Буйрак функциясининг оғир бузилишлари бўлган пациентлар учун (креатинин клиренси 15-30 мл/мин) натрий эноксапарин экспозициясининг сезиларли даражада ошишини ҳисобга олган ҳолда, терапевтик ва профилактик қўллашда препарат дозасини ўзгартириш тавсия этилади ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг).

Буйрак функцияси ўртача (креатинин клиренси 30-50 мл/мин) ва енгил (креатинин клиренси 50-80 мл/мин) даражада бузилган пациентларга дозани ўзгартириш тавсия этилмайди.

Жигар функциясининг бузилиши. Қон кетиш хавфи юқори бўлганлиги сабабли жигар функцияси бузилган пациентларда эноксапарин натрийни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. Анти-Ха фаоллик даражасини мониторинг қилиш асосида дозага тузатиш киритиш жигар циррози бўлган пациентларда ишончсиз ҳисобланади ва тавсия этилмайди ("Фармакокинетикаси" бўлимига қаранг).

Паст тана вазни. Паст вазнли аёлларда (< 45 кг) ва паст вазнли эркакларда (< 57 кг) профилактик дозаларни қўллашда (тана вазнини ҳисобга олмаган ҳолда) натрий эноксапарин экспозициясининг ошиши кузатилди, бу қон кетиш хавфини ошириши мумкин. Шу муносабат билан бундай пациентларга синчковлик билан клиник мониторинг ўтказиш тавсия этилади ("Фармакокинетикаси" бўлимига қаранг).

Семизлиги бўлган пациентлар. Семизлиги бўлган пациентларда тромбоэмболия хавфи юқори бўлади. Семизлиги (тана вазни индекси >30 кг/м²) бўлган пациентлар учун профилактик дозаларнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги тўлиқ аниқланмаган ва ушбу пациентлар учун дозани тузатиш бўйича тавсиялар мавжуд эмас. Бундай пациентлар тромбоэмболия белгилари ва симптомлари бўйича диққат билан кузатиб борилиши керак.

Гиперкалиемия. Гепаринлар буйрак усти безларида алдостерон секрециясини бостириши мумкин, бу гиперкалиемияга олиб келади ("Ножўя таъсирлар" бўлимига қаранг), айниқса қандли диабет, сурункали буйрак етишмовчилиги, аллақачон мавжуд бўлган метаболик ацидоз бўлган пациентларда, шунингдек, калий даражасини ошириш қобилияти билан машхур бўлган дори препаратларни қабул қиладиган пациентларда ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг). Вақти-вақти билан қон плазмасидаги калий миқдорини назорат қилиш керак, айниқса гиперкалиемия хавфи юқори бўлган пациентларда.

Кузатувчанлик. Қуйи молекуляр гепаринлар биологик дори воситалари ҳисобланади. Уларни кузатишни яхшилаш мақсадида тиббиёт ходимларига пациентнинг ҳужжатларида юборилган препаратнинг савдо номи ва серия рақамини қайд этиш тавсия этилади.

Ўткир тарқалган экзантематоз пустулёз (ЎГЭП)

Эноксапаринни қўллаш туфайли номаълум учраш тез-тезлиги ўткир тарқалган экзантематоз пустулёз ҳақида хабар берилган. Препаратни пациентга буюришда уларни ушбу ҳолатнинг белгилари ва симптомлари тўғрисида хабардор қилиш ва юзага келиши мумкин бўлган тери реакцияларини диққат билан кузатиб бориш керак. ЎГЭП ривожланишини кўрсатадиган белгилар ва симптомалар пайдо бўлганда, эноксапаринни дарҳол бекор қилиш ва муқобил даволаш усуллари кўриб чиқиш керак (агар керак бўлса).

Болалар учун қўллашдаги чекловлар

Эноксапарин натрийнинг болалар учун хавфсизлиги ва самарадорлиги бугунги кунга қадар ўрганилмаган ("Қўллаш усули" бўлимига қаранг).

Ҳомиладорлик ёки эмизиш даврида қўлланилиши

Ҳомиладорлик.

Одамларда ҳомиладорликнинг иккинчи ва учинчи уч ойлигида эноксапарин йўлдош тўсиғи орқали ўтиши ҳақида далиллар йўқ. Биринчи уч ойлик ҳақида маълумот йўқ.

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотларда препаратнинг фетотоксик ёки тератогенлик белгилари аниқланмади ("Хавфсизлик бўйича клиник маълумотлар" бўлимига қаранг). Экспериментал ҳайвонларда олинган маълумотлар эноксапаринни йўлдош орқали

минимал даражада ўтишини кўрсатди.

Эноксапарин натрийни ҳомиладор аёлларга фақат аниқ тиббий кўрсатма бўлгандагина буюриш керак.

Эноксапарин натрий билан даволанаётган ҳомиладор аёлларда қон кетиш белгилари ва ортиқча антикоагулянт таъсирининг пайдо бўлишини синчковлик билан кузатиш, шунингдек, геморрагик асоратлар хавфи ҳақида огоҳлантириш керак. Умуман олганда, мавжуд маълумотлар ҳомиладор бўлмаган аёлларга нисбатан қон кетиш, тромбоцитопения ёки остеопороз хавфи юқори эканлигини кўрсатмайди, сунъий юрак клапанлари бўлган ҳомиладор аёлларда хавфидан ташқари ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Агар эпидурал анестезия режалаштирилган бўлса, уни ўтказишдан олдин натрий эноксапарин билан даволашни бекор қилиш тавсия этилади ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Эмизиш.

Эноксапарин одамнинг кўкрак сутига ажраладими ёки йўқми, номаълум. Каламушларда лактация даврида эноксапарин ёки унинг метаболитларининг сутга ўтиши жуда паст бўлади.

Эноксапарин натрийнинг перорал қабул қилинганда сўрилиши эҳтимолдан йироқ, шунинг учун препаратни эмизикли даврда қўллаш мумкин.

Фертилик.

Эноксапарин натрийнинг фертиликка таъсири ҳақида клиник маълумотлар мавжуд эмас. Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар препаратнинг фертиликка таъсирини аниқламади.

Автомобиль ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Эноксапарин натрийнинг транспорт воситаларини бошқариш ва бошқа механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсири йўқ ёки аҳамиятсиз.

Дозани ошириб юборилиши

Симптомлари. Эноксапарин натрийни вена ичига, экстракорпорал ёки тери остига юборишда тасодикий дозани ошириб юбориш геморрагик асоратларнинг пайдо бўлишига олиб келиши мумкин. Перорал қабул қилинганда сўнг, ҳатто анча юқори дозаларда ҳам натрий эноксапарин сўрилиши кам ҳолларда.

Даволаш. Препаратнинг антикоагулянт таъсири протаминни вена ичига секин юбориш орқали сезиларли даражада бартараф этилиши мумкин. Протамин дозаси юборилган натрий эноксапарин дозасига боғлиқ:

- Агар натрий эноксапарин олдинги 8 соат ичида юборилган бўлса, 1 мг протамин 100 ХБ (1 мг) натрий эноксапаринни антикоагулянт таъсирини нейтраллайди.
- Агар натрий эноксапарин протаминни қўллашдан 8 соатдан кўпроқ олдин юборилган бўлса ёки протаминнинг иккинчи дозасини юбориш зарурати туғилса, ҳар 100 ХБ (1 мг) натрий эноксапарин учун 0,5 мг дозада инфузион равишда протамин юбориш мумкин.
- Эноксапарин натрий юборилгандан 12 соат ўтгач, протаминни қўллашга ҳожат қолмаслиги мумкин.

Бироқ, протамин анти-Ха юқори дозаларда юборилганда ҳам, натрий эноксапарин фаоллиги ҳеч қачон тўлиқ даражада (максимал даражада тахминан 60%) нейтралланмайди (протамин тузларини тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномага қаранг).

Номутаносиблик.

Тери остига инъекция: бошқа дори воситалари билан аралаштирилмасин.

Вена ичига (болус) инъекция (фақат ST сегментининг тўлқинли ўткир миокард инфарктини даволаш учун): натрий эноксапаринни физиологик натрий хлорид эритмаси (0,9%) ёки 5% глюкоза эритмаси билан хавфсиз юбориш мумкин ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг).

Чиқарилиш шакли

0,4 мл, 0,6 мл ёки 0,8 мл дан шприцда.

2 тадан шприц блистерда. 5 та блистер (4000 анти-Ха ХБ, 6000 анти-Ха ХБ фаолликка эга препарат) ва 1 та блистер (8000 анти-Ха ХБ фаолликка эга препарат) тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга ўрамга жойлаштирилган.

Сақлаш шароити

25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, оригинал ўрамда сақлансин.

Музлатилмасин!

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

3 йил.

Препаратнинг ўрамида кўрсатилган яроқлилиқ муддати тугагандан сўнг ишлатилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи:

"Фармак" АЖ. Украина, 04080, Киев ш., Кирилловская кўчаси, 63 уй.

Ишлаб чиқарувчининг жойлашган жойи ва унинг фаолиятни амалга ошириш жойи манзили

Украина, 04080, Киев ш., Кирилловская кўчаси, 74.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозларни (таклифларни) қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили:

"Фармак" АЖнинг Ўзбекистондаги ваколатхонаси.

100170 Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек тум., Зиёлилар кўч., 12а, 1/2

e-mail: info@farmak.ua

Тел: +998 (55) 512-77-13