

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının sədri

_____ E.M.Ağayev

_____ 2023-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

ENOPAR-40 40 mq/0,4 ml inyeksiya üçün məhlul
ENOPAR-40

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Enoxaparin Sodium

Tərkibi

Təsiredici maddə: 0,4 ml məhlulun tərkibində 40 mq enoksaparin natrium vardır.

Köməkçi maddələr: inyeksiya üçün su.

Təsviri

Şəffaf rəngsiz məhluldur.

Farmakoterapevtik qrupu

Birbaşa təsirli antikoagulyant maddə

ATC kodu:B01AB05.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Enoksaparin orta molekulyar çəkisi təxminən 4500 dalton olan aşağı molekulyar ağırlıqlı heparindir. Preparat natrium duzudur. Enoksaparin natrium, donuz bağırsağının selikli qişasından alınan heparinin benzil efirinin qələvi depolimerizasiyası yolu ilə edilir.

Farmakodinamikası

Enoksaparin natriumun antitrombotik aktivliyinin antikoagulyant aktivliyinə nisbəti fraksiya edilməmiş heparinə nisbətən daha yüksəkdir. Təvsiyə olunan dozalarda, trombositlərin aqreqasiyasına fibrinogenin trombositlərə bağlanmasına və ya AQTV və protombin vaxtı kimi qanın ümumi laxtalanma analizlərinə əhəmiyyətli təsir göstərmir. Enoksaparin anti-trombin vaxtı III-ə bağlanır, buda IIa və Xa laxtalanma faktorlarının inhibə edilməsinə səbəb olur.

Farmakokinetikası

Absorbsiyası

Enoksaparin dəri altı yeridilməsindən sonra sürətlə və tamamilə sorulur. Maksimal plazma anti-Xa aktivliyi inyeksiyanın yeridilməsindən 1-4 saat sonra baş verir.

Paylanması

Yaranan anti-Xa aktivliyi damarın bölmələrində lokallaşır və 4-5 saatlıq yarımxaricolunma dövrü ilə xarakterizə olunur. Anti-Xa aktivliyi 24 saat davam edə bilər.

Hər 12 saatdan bir yeridilən venadaxili bolyus inyeksiyası, anti-Xa faktorun başlanğıc maksimal səviyyələrini və 88% sabit vəziyyətdə olan səviyyələrinə uyğun olan orta ekspozisiyanı təmin edir.

Plazma anti-Xa klirensi ilə sabit kreatinin klirensi arasında xətti bir əlaqə vardır, bu da böyrək funksiyasının pozğunluğu olan pasientlərdə enoksaparin natrium klirensinin azaldığını göstərir. Anti-Xa aktivliyi ilə aşkar olunan enoksaparin, hamiləliyin ikinci trimestrində plasental baryerdən keçmir.

Metabolizmi

Qaraciyərdə desulfatasiya və depolimerizasiya yolu ilə metabolizmə uğrayır və bu onun xaric olmasını artırır.

Xaric olması

Yaşlılarda dozanın tənzimlənməsi tələb olunmasa da, yarımxaricolma dövrü uzana bilər.

İstifadəsinə göstərişlər

- Orta və yüksək trombogen riski ilə müşahidə olunan cərrahi müdaxilələr zamanı venoz tromboemboliyanın profilaktikası;
- Kəskin terapevtik xəstəliklər səbəbindən yataq vəziyyətində olan xəstələrdə dərin damar trombozunun profilaktikası: NYHA təsnifatına görə III və ya IV sinif ürək çatışmazlığı, kəskin tənəffüs çatışmazlığı, kəskin yoluxucu və ya revmatik xəstəlik, venoz tromboemboliyası üçün ən azı bir başqa risk faktoru olduqda;
- Hemodializ zamanı ekstrakorporal qan dövranında trombus əmələ gəlməsinin qarşısının alınması (prosedur orta hesabla təxminən 4 saata qədər davam edir);
- Trombolitik agent və ya cərrahi müdaxilə tələb edən ağciyər emboliyası istisna olmaqla, ağciyər emboliyası ilə müşayiət olunan və ya müşayiət olunmayan ağır klinik simptomları olmayan diaqnoz qoyulmuş dərin damar trombozunun müalicəsi;
- Asetilsalisil turşusu ilə birlikdə qeyri-stabil stenokardiya və ST segmentinin yüksəlməsi olmayan kəskin miokard infarktının müalicəsi;
- Koronar angioplastikadan istifadəni davam etdirə bilən xəstələrdə, eləcə də bu proseduru keçirməyən xəstələrdə trombolitik agentlə birlikdə ST segmentinin yüksəlməsi/yüksəkliyi ilə kəskin miokard infarktının müalicəsi.

Əks göstərişlər

- 2000 anti-Xa BV/0,2 ml, enoksaparin natriuma ekvivalent 20 mq dozalar üçün;
- 4000 anti-Xa BV/0,4 ml, enoksaparin natriuma ekvivalent 40 mq;
- 6000 anti-Xa BV/0,6 ml, enoksaparin natriuma ekvivalent 60 mq;
- 8000 anti-Xa BV/0,8 ml, enoksaparin natriuma ekvivalent 80 mq.

Bu preparat ümumiyyətlə belə hallarda tövsiyə edilmir:

Enoksaparinə, heparinə və ya onun törəmələrinə, o cümlədən digər aşağı molekulyar çəkili heparinlərə qarşı yüksək həssaslıq.

Qeyri-fraksiyalı heparin və ya aşağı molekulyar çəki heparinin səbəb olduğu ağır heparinin induksiya olduğu II tip trombositopeniya (HİT) tarixi ("Xüsusi xəbərdarlıqlar və xüsusi ehtiyat tədbirləri" bölməsinə baxın).

Hemostazın pozulması ilə əlaqəli qanaxma və ya qanaxma meyilli (bu əks göstərişin mümkün istisnası, heparin terapiyası ilə əlaqəli deyilsə, yayılmış damardaxili laxtalanma ola bilər ("Xüsusi xəbərdarlıqlar və istifadəyə dair xüsusi göstərişlər" bölməsinə baxın)).

Qanaxmaya səbəb ola biləcək orqanik zədələnmələr.

Aktiv klinik əhəmiyyətli qanaxma.

Spinal və epidural anesteziya və ya lokal-regional anesteziya (əvvəlki 24 saat ərzində istifadə).

Bundan əlavə, bu preparatı 65 yaşdan yuxarı xəstələrdə aşağıdakı preparatlarla birlikdə profilaktik dozalarda istifadə etmək tövsiyə edilmir ("Digər preparat vasitələri ilə qarşılıqlı əlaqə və digər qarşılıqlı təsir formaları" bölməsinə baxın):

1. Asetilsalisil turşusu analgetik, hərarətsalıcı və iltihabəleyhinə dozalarda.
2. Qeyri-steroid iltihabəleyhinə preparatlar (QSİƏP) (sistemik istifadə).
3. Dekstran 40 (parenteral istifadə).

2000 anti-Xa BV/0,2 ml, enoksaparin natriuma ekvivalent 20 mq dozalar üçün;

4000 anti-Xa BV/0,4 ml, enoksaparin natriuma ekvivalent 40 mq.

Bu dərman adətən istifadə üçün tövsiyə edilmir:

- Ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələr (Kokroft düsturuna əsasən hesablanmış kreatinin klirensi, 30 ml/dəq, "Xüsusi xəbərdarlıqlar və istifadə üçün xüsusi tədbirlər" bölməsinə baxın);

- beyindəxili qansızmadan sonra ilk 24 saat ərzində.

6000 anti-Xa BV/0,6 ml, enoksaparin natriuma ekvivalent 60 mq dozalar üçün;

8000 anti-Xa BV/0,8 ml, enoksaparin natriuma ekvivalent 80 mq;

Bu preparat ümumiyyətlə belə hallarda tövsiyə edilmir:

Beyindəxili qanaxma.

Aktiv mədə və ya onikibarmaq bağırsaq xorası.

Müvafiq məlumatların olmaması səbəbindən, dializdə olan xəstələr istisna olmaqla, dərman ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (Kokroft düsturuna görə hesablanmış kreatinin klirensi, 30 ml / dəq) istifadə edilmir. Ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələr fraksiyalasdırılmamış heparinlə müalicə edilməlidir. Kokroft düsturundan istifadə edərək hesablamaq üçün xəstənin bədən çəkisinin son ölçülməsinə sahib olmalısınız ("Xüsusi xəbərdarlıqlar və istifadə üçün xüsusi tədbirlər" bölməsinə baxın).

Aşağı molekulyar çəkili heparinlərlə (AMÇH) müalicə alan xəstələrdə heç vaxt onurğa və ya epidural anesteziya istifadə edilməməlidir.

Profilaktika üçün deyil, müalicə üçün heparin qəbul edən xəstələr, seçmə cərrahi müdaxilələr üçün lokal anesteziyada əks göstərişdir.

Belə hallarda bu preparatı istifadə etmək tövsiyə edilmir.

Şüur itkisi ilə və ya itkisiz beynin kəskin geniş işemik insultunda. Əgər insult emboliya nəticəsində yaranıbsa, enoksaparin insultdan sonrakı ilk 72 saat ərzində istifadə edilməməlidir.

Bu günə qədər AMÇH -nin terapeutik dozalarının effektivliyi səbəblərindən, zədələnmə dərəcəsindən və ya beyin infarktı klinik təzahürlərinin şiddətindən asılı olmayaraq müəyyən edilməmişdir.

Kəskin infeksiyon endokarditdə (emboliya nəticəsində yaranan bəzi ürək xəstəlikləri istisna olmaqla).

Yüngül və ya orta dərəcədə böyrək çatışmazlığı ilə (kreatinin klirensi 30-60 ml / dəq).

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Preparatın əzələdaxili istifadəsinə icazə verilmir.

Müxtəlif AMÇH -lərin konsentrasiyaları anti-Xa fəaliyyətinin beynəlxalq vahidlərində (BV) ölçülsə də, onların effektivliyi onların anti-Xa fəaliyyətindən daha çox asılıdır. Bir AMÇH doza rejimindən digərinə və ya digər sintetik polisaxaridlərə keçmək təhlükəlidir, çünki hər bir rejim xüsusi klinik tədqiqatlarla dəstəklənmişdir. Buna görə də, hər bir preparatı istifadə edərkən xüsusi diqqət yetirilməli və istifadə üçün xüsusi təlimatlara əməl edilməlidir.

İstifadəyə dair ehtiyat tədbirləri.

Qanaxma riski. Təvsiyə olunan doza rejiminə (dozalar və müalicə müddəti) riayət etmək lazımdır. Bu təvsiyələrə əməl edilməməsi xüsusilə yüksək risk altında olan xəstələrdə (yaşlı xəstələr, böyrək çatışmazlığı olan xəstələr) qanaxmanın inkişafına səbəb ola bilər.

Yaşlı xəstələrdə, o cümlədən yaşla əlaqədar böyrək funksiyasının azalması səbəbindən ağır qanaxma halları bildirilmişdir; böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə; çəkisi 40 kq-dan az olan xəstələrdə; müddəti təvsiyə olunan 10 gündən çox olan müalicə zamanı; terapeutik təvsiyələrə əməl edilmədikdə (xüsusilə müalicənin müddəti və müalicə zamanı bədən çəkisinə uyğun olaraq dozanın tənzimlənməsi ilə bağlı); qanaxma riskini artıran dərmanlarla eyni vaxtda istifadə edildikdə ("Digər preparatlarla qarşılıqlı əlaqə və digər qarşılıqlı təsir növləri" bölməsinə baxın).

Hər halda, yaşlı xəstələr və/və ya böyrək çatışmazlığı olan xəstələr, həmçinin müalicəsi 10 gündən çox davam edən xəstələr xüsusi nəzarət altında olmalıdırlar.

Bəzi hallarda anti-Xa aktivliyinin kəmiyyətə müəyyən edilməsi dərmanın yığılmasını aşkar etmək üçün faydalı ola bilər ("Xüsusi xəbərdarlıqlar və istifadəyə dair xüsusi tədbirlər" bölməsinə baxın).

HIT riski. AMÇH (terapeutik və ya profilaktik dozalarda) alan xəstədə aşağıdakı trombolitik ağırlaşmalar inkişaf edərsə, HIT ehtimalı həmişə nəzərə alınmalı və trombositlərin sayı təcili yoxlanılmalıdır ("Xüsusi xəbərdarlıqlar və istifadəyə dair xüsusi tədbirlər" bölməsinə baxın):

- müalicəsi aparılan trombozun kəskinləşməsi;
- flebit;
- ağciyər emboliası;
- aşağı ətrafların kəskin işemiyası;
- miokard infarktı və ya işemik insult.

Mexaniki protez ürək qapaqları.

Mexaniki protez ürək qapaqları olan xəstələrdə tromboembolik ağırlaşmaların qarşısının alınması üçün enoksaparinin istifadəsi ayrıca tədqiq edilməmişdir. Bununla belə, tromboembolik hadisələrin qarşısının alınması üçün enoksaparin qəbul edən mexaniki protez ürək qapaqları olan xəstələrdə bir neçə təcrid olunmuş tromboz halları bildirilmişdir.

Hamiləlik

Tromboembolik ağırlaşmaların riskini azaltmaq üçün gündə iki dəfə enoksaparin 100 anti-Xa BV/kq dozada enoksaparin qəbul edən mexaniki protez ürək qapaqları olan hamilə qadınlarda aparılan klinik tədqiqatda səkkiz hamilə qadınlardan ikisində tromboz inkişaf etmiş, nəticədə qapaq obstruksiyası, qadının və dölün ölümünə səbəb oldu. Preparatın qeydiyyatdan sonrakı nəzarəti zamanı tromboembolik ağırlaşmaların qarşısının alınması üçün enoksaparin qəbul edən hamilə qadınlarda ürək qapaqlarının mexaniki trombozunun təcrid olunmuş halları da bildirilmişdir. Beləliklə, bu xəstələrdə tromboembolik ağırlaşmaların riski artır.

Tibbi profilaktika

Kəskin infeksiya və ya revmatik xəstəlik zamanı profilaktik müalicə yalnız venoz tromboemboliya üçün aşağıdakı risk faktorlarından ən azı biri mövcud olduqda əsaslandırılır:

- 75 yaşdan yuxarı;
- xərçəng xəstəlikləri;
- anamnezdə venoz tromboemboliya;
- piylənmə;
- hormonlarla müalicə;
- ürək çatışmazlığı;
- xroniki tənəffüs çatışmazlığı.

80 yaşdan yuxarı, çəkisi 40 kq-dan az olan xəstələrdə profilaktik istifadə təcrübəsi çox məhduddur.

İstifadəyə dair ehtiyat tədbirləri.

Qanaxma

Digər antikoagulyantlarda olduğu kimi, qanaxma baş verə bilər ("Yan təsirlər" bölməsinə baxın). Qanaxmanın inkişafı ilə onun səbəbi araşdırılmalı və müvafiq müalicə təyin edilməlidir.

Böyrək funksiyası

AMÇH ilə müalicəyə başlamazdan əvvəl böyrək funksiyası, xüsusən də 75 yaşdan yuxarı xəstələrdə, bədən çəkisinin son ölçülməsindən əldə edilən məlumatlardan istifadə edərək, Kokroft düsturuna uyğun olaraq kreatinin klirensini (KK) təyin etməklə qiymətləndirilməlidir:

- kişi xəstələr üçün: $KK = (140 - \text{yaş}) \times \text{bədən çəkisi} / (0,814 \times \text{zərdab kreatinin})$, burada yaş illərlə, bədən çəkisi kiloqramla, serum kreatinin isə $\mu\text{mol/l}$ ilə ifadə edilir;
- qadınlar üçün bu düstur nəticəni 0,85-ə vurmaqla düzəldilir.

Qan zərdabında kreatinin mq / ml ilə ifadə edilsə, göstəricinin dəyəri 8,8 faktoru ilə vurulmalıdır.

AMÇH -nin terapevtik dozalarda istifadəsi diaqnozu qoyulmuş ağır böyrək çatışmazlığı (KK - təxminən 30 ml / dəq) olan xəstələrdə əks göstərişdir ("Əks göstərişlər" bölməsinə baxın).

Piylənmə ilə xəstələr

Piylənmə xəstələrdə tromboemboliya riskini artırır. Piylənmə xəstələrdə (bədən kütləsi indeksi $> 30 \text{ kq/m}^2$) profilaktik dozaların təhlükəsizliyi və effektivliyi tam müəyyən edilməmişdir və bu xəstələrdə dozanın tənzimlənməsi üçün heç bir tövsiyə yoxdur. Bu xəstələr tromboembolik əlamətləri və simptomları üçün yaxından izlənilməlidir.

Laboratoriya göstəriciləri

AMÇH istifadə edən və HIT riski olan xəstələrdə trombosit səviyyələrinə nəzarət (məsələn, HIT II tip).

AMÇH II tip HIT-in inkişafına gətirib çıxara bilər - xəstələrin həyatı üçün təhlükə yarada bilən və ya xəstələrin funksional proqnozunu pisləşdirə bilən arterial və ya venoz tromboembolik hadisələrə gətirib çıxara bilən ciddi immun vasitəçiliyi olan trombositopeniya ("Mənfi reaksiyalar" bölməsinə baxın). Xəstələrdə HIT-in vaxtında aşkar edilməsi üçün müvafiq nəzarəti həyata keçirmək lazımdır.

Cərrahiyyə əməliyyatı keçirmiş və ya yeni travma almış xəstələr (3 ay ərzində)

Müalicə və ya profilaktika məqsədi ilə təyin olunmasından asılı olmayaraq, bütün xəstələrdə sistemativ laboratoriya tədqiqatları aparılmalıdır, çünki cərrahiyyə və travmatologiyada HIT-in tezliyi $> 0,1\%$ və ya hətta $> 1\%$ təşkil edir. Bu tədqiqatlar trombositlərin sayının müəyyən edilməsini əhatə etməlidir:

- AMÇH təyin etməzdən əvvəl və ya dərman müalicəsinin başlanmasından 24 saatdan gec olmayaraq;
- sonra bir ay ərzində həftədə iki dəfə (maksimum risk dövrü);
- gələcəkdə uzunmüddətli müalicə zamanı - müalicənin sonuna qədər həftədə bir dəfə.

Əməliyyatdan və ya son travmadan başqa şərtləri olan xəstələr (3 ay ərzində). Dərmanın müalicə və ya profilaktika məqsədi ilə təyin edilib-edilməməsindən asılı olmayaraq, xəstələrdə cərrahiyyə və travmatologiyada (yuxarıya bax) tətbiq olunan eyni prinsiplərə uyğun olaraq sistemativ laboratoriya tədqiqatları lazımdır:

- əvvəllər son 6 ayda fraksiyalasdırılmamış heparin (FH) və ya AMÇH ilə müalicə edilmiş, HIT-in tezliyinin $> 0,1\%$ və ya hətta $> 1\%$ olduğunu nəzərə alaraq;
- bu xəstələrdə HIT-in potensial şiddətini nəzərə alaraq, əhəmiyyətli əlavə xəstəlikləri olanlar.

Digər hallarda, HIT-in daha az tezliyini ($< 0,1\%$) nəzərə alaraq, trombositlərin sayının monitorinqi aşağıdakı tədbirlərlə məhdudlaşdırıla bilər:

- müalicənin əvvəlində və ya müalicənin başlanmasından 24 saatdan gec olmayaraq trombositlərin sayına birdəfəlik nəzarət;
- HIT-i göstərən klinik simptomlar olduqda trombositlərin sayına nəzarət (arterial və/və ya venoz tromboemboliyanın hər hansı yeni epizodu, inyeksiya yerində hər hansı ağrılı dəri travması, müalicə zamanı hər hansı allergik və ya anafilaktik simptomlar). Xəstələrə bu cür simptomların mümkünlüyü və bu barədə həkimə məlumat verilməsinin zəruriliyi barədə məlumat verilməlidir.

Trombositlərin sayı 150.000/mm³ (və ya 150 q/L)-dən aşağı olarsa və/yaxud müalicədən əvvəl trombositlərin sayı ilə müqayisədə trombositlərin sayında 30-50% nisbi azalma olarsa, HİT-dən şübhələnmək lazımdır. HİT əsasən heparinlə müalicənin başlanmasından 5-21 gün sonra inkişaf edir (maksimum inkişaf tezliyi təxminən 10 gündən sonra). Bununla belə, HİT anamnezi olan xəstələrdə bu ağırlaşma daha erkən baş verə bilər. Müalicənin 21-ci gündən sonra təcrid olunmuş hallar da müşahidə edilmişdir. Bu baxımdan, müalicəyə başlamazdan əvvəl ətraflı müsahibə yolu ilə belə bir anamnezi olan xəstələri müəyyən etmək üçün sistemativ soruşulmalıdır.

HİT bütün bu hallarda təxirə salınmaz vəziyyət yaradır və bu həkimlə məsləhətləşməni tələb edir. Trombositlərin sayında hər hansı əhəmiyyətli azalma (ilkin dəyərlərlə müqayisədə 30-50%), hətta dəyərlər kritik səviyyəyə çatmamış olsa belə, xəbərdarlıq signalıdır. Trombositlərin sayında azalma varsa, bütün hallarda aşağıdakı tədbirlər görülməlidir:

1. Nəticələri təsdiqləmək üçün dərhal trombositlərin sayını təyin edin.

2. Əgər bu analiz trombositlərin sayının azaldığını təsdiq edərsə və ya hətta onun artmasını göstərsə və bunun üçün başqa aşkar səbəb müəyyən edilməmişsə, enoksaparin terapiyasını dayandırın. In vitro trombosit aqreqasiya testi və immunoloji test üçün nümunə sitrat borusuna yerləşdirilməlidir.

Lakin bu şəraitdə təxirə salınmaz tədbirlərin görülməsi üçün *in vitro* trombositlərin aqreqasiyası və ya immunoloji tədqiqatları nəticələri əsasında əsaslandırılmamalıdır, çünki bir neçə xüsusişdirilmiş laboratoriyalarda mümkündür və nəticələr ən tez bir neçə saatdan sonra əldə edilir.

Bununla belə, bu cür tədqiqatlar zəruridir, çünki onlar bu fəsadın diaqnozuna kömək edə bilər, çünki belə hallarda enoksaparinlə müalicənin davam etdirilməsi ilə tromboz riski çox yüksəkdir.

3. HİT ilə əlaqəli trombotik ağırlaşmaların qarşısının alınması və ya müalicəsi. Antikoagulyant terapiyanın davam etdirilməsi çox vacibdirsə, enoksaparin hər bir xəstə üçün fərdi olaraq terapevtik və ya profilaktik dozalarda təyin olunan danaparoid natrium və ya lepirudin kimi digər dərmanlar qrupuna aid olan antitrombotik agentlə əvəz etmək lazımdır. Peroral antikoagulyantlarla əvəzetmə yalnız trombositlərin sayı normala qayıtdıqdan sonra həyata keçirilə bilər, çünki peroral antikoagulyantlardan istifadə edərkən trombozun kəskinləşməsi riski var.

Enoksaparin oral antikoagulyantlarla əvəz edilməsi.

Klinik nəzarət gücləndirilməli və oral antikoagulyantların effektivliyinə nəzarət etmək üçün laboratoriya testlərinin tezliyi (protrombin vaxtı beynəlxalq normallaşdırılmış nisbət (BNN) kimi ifadə edilir) artırılmalıdır.

Peroral alınan antikoagulyantın maksimum təsirinə nail olmaq üçün vaxt intervalı olduğundan, iki ardıcıl analizdə müəyyən edildiyi kimi, BNN-ni istənilən terapevtik interval daxilində saxlamaq üçün lazım olan müddət ərzində sabit dozada enoksaparin müalicəsi davam etdirilməlidir.

Antifaktor-Xa aktivliyinin monitorinqi. AMÇH -nin effektivliyini nümayiş etdirən klinik tədqiqatların əksəriyyəti xəstənin bədən çəkisinə uyğun olaraq hesablanmış bir dozadan istifadə edilərək və laboratoriya parametrlərinin xüsusi monitorinqi olmadan aparıldığından, AMÇH -nin effektivliyini qiymətləndirmək üçün laboratoriya nəzarətinin dəyəri müəyyən edilməmişdir. Bununla belə, anti-Xa fəaliyyətinin monitorinqi çox vaxt həddindən artıq dozanın riski ilə əlaqəli olan müəyyən klinik vəziyyətlərdə qanaxma riskinə nəzarət etmək üçün faydalı ola bilər.

Bu hallar əsasən AMÇH istifadəsinin terapevtik göstəriciləri ilə aşağıdakı xəstələrə tətbiq olunan dozalarla əlaqədardır:

- yüngül və orta dərəcəli böyrək çatışmazlığı (KK – təxminən 30-60 ml/dəq, Kokroft düsturu ilə hesablanır). AMÇH əsasən sidiklə xaric edildiyindən, standart fraksiyalanmamış enoksaparin fərqli olaraq, istənilən böyrək çatışmazlığı nisbi həddindən artıq dozaya səbəb ola bilər. Şiddətli böyrək çatışmazlığı AMÇH -nin terapevtik dozalarda istifadəsinə əks göstərişdir ("Əks göstərişlər" bölməsinə baxın);
- həddindən artıq böyük və ya həddindən artıq aşağı bədən çəkisi (arılama və ya hətta kaxeksiya, piylənmə);
- naməlum etiologiyalı qanaxma.

Əksinə, AMÇH terapevtik tövsiyələrə uyğun olaraq (xüsusilə müalicə müddəti ilə bağlı) və ya hemodializ zamanı istifadə edildikdə, profilaktik dozalardan istifadə edərkən laboratoriya monitorinqi tövsiyə edilmir.

Preparatın təkrar qəbulundan sonra enoksaparin mümkün yığılmasını aşkar etmək üçün, zəruri hallarda, aktivliyin zirvəsində (mövcud məlumatlar əsasında), yəni üçüncü inyeksiyadan təxminən 4 saat sonra analiz üçün qan nümunəsi götürmək tövsiyə olunur. Preparat gündə 2 dəfə dərialtı inyeksiya şəklində verilir.

Qanda enoksaparin səviyyəsini təyin etmək üçün anti-Xa fəaliyyətinin təkrar tədqiqatlarının aparılması məqsədi ilə, məsələn, hər 2-3 gündə, əvvəlki tədqiqatın nəticələrindən asılı olaraq fərdi olaraq həll edilməlidir. AMÇH -nin dozasının tənzimlənməsi də nəzərə alınmalıdır.

Müəyyən edilmişdir ki, anti-Xa aktivliyi hər AMÇH növündən və hər bir dozaj rejimindən asılı olaraq dəyişir.

Mövcud məlumatlara əsasən, gündə iki dəfə 100 anti-Xa BV/kq/injeksiya dozasında enoksaparinin yeddinci yeridilməsindən 4 saat sonra müşahidə olunan orta dəyər ($\pm$ standart sapma) $1,20 \pm 0,17$ anti-Xa BV/ml təşkil etmişdir.

Bu orta dəyər, anti-Xa aktivliyinin öyrənilməsinin xromogen (amidolitik) üsulla aparıldığı klinik tədqiqatlarda müşahidə edilmişdir.

AQTV nəzarəti.

Bəzi AMÇH AQTV-də orta dərəcədə artıma səbəb olur. Bu testin klinik əhəmiyyəti müəyyən edilmədiyi üçün müalicəni izləmək məqsədi ilə bu testdən istifadə etmək məsləhət deyil.

AMÇH ilə profilaktik müalicə alan xəstələrdə spinal/epidural anesteziya. Terapevtik dozalarda AMÇH terapiyası alan xəstələrdə heç vaxt epidural və ya spinal anesteziya aparılmamalıdır.

Digər antikoagulyantlar kimi, onurğa/epidural anesteziya zamanı AMÇH-nin istifadəsi ilə uzunmüddətli və ya daimi iflicə səbəb olan nadir hallarda onurğa hematoma bildirilmişdir.

Spinal hematoma riski, onurğa anesteziyasına nisbətən kateterlə epidural anesteziya ilə daha yüksəkdir.

Bu nadir hadisələrin riski əməliyyatdan sonrakı dövrdə epidural kateterlərin uzun müddət istifadəsi ilə onurğa əməliyyatı və ya onurğa deformasiyası (məsələn, ankilozan spondilit) olan xəstələrdə arta bilər.

Enoksaparinin antikoagulyant təsiri aşağı olduqda, kateterin daxil edilməsi və ya çıxarılması ən yaxşı şəkildə edilir. Bununla belə, hər bir fərdi xəstədə kifayət qədər aşağı antikoagulyant təsirə nail olmaq üçün dəqiq vaxt məlum deyil.

Əgər AMÇH-nin əməliyyatdan əvvəl istifadəsi zərurdirsə (uzun müddət yataq xəstəsi olan xəstələr, travmalar) və yerli regional onurğa anesteziyasının və ya bel punksiyasının faydası diqqətlə ölçülmüşdürsə, əməliyyatdan əvvəl AMÇH injeksiyası almış xəstələrə bu verilə bilər. Enoksaparin injeksiyası ilə onurğa anesteziyası arasında ən azı 12 saat keçməsi şərtidir. Bununla belə, anti-Xa aktivliyi bu 12 saatlıq vaxt intervalından kənarda davam edə bildiyindən, neyroaksiyal hematoma hələ də baş verə bilər. KK <30 ml/dəq olan xəstələrdə enoksaparin yeridilməsi ilə spinal anesteziya arasında ən azı 24 saat gözləmək məqsədəuyğun ola bilər.

Onurğanın hematoma riskini nəzərə alaraq, xəstənin nevroloji vəziyyətini diqqətlə izləmək tövsiyyə olunur.

Demək olar ki, bütün xəstələrdə, anesteziyadan 6-8 saat sonra və ya kateter çıxarıldıqdan sonra nevroloji nəzarətlə AMÇH ilə profilaktik terapiya başlana bilər.

Preparatı hemostaza təsir edən digər dərmanlarla (xüsusilə qeyri-steroid iltihabəleyhinə preparatlar, aspirin) eyni vaxtda istifadə edərkən xüsusi diqqət yetirilməlidir.

Xüsusi risklə əlaqəli şərtlər.

Aşağıdakı hallarda müalicəyə nəzarət artırılmalıdır:

- qaraciyər çatışmazlığı;
- mədə-bağırsaq xorası və ya qanaxmaya səbəb ola biləcək digər üzvi zədələnmələr;
- damar xorioretinal xəstəlik;
- beyin və ya onurğa beynində əməliyyatdan sonrakı dövr;
- lümbal punksiyası: onurğadaxili qanaxma riski nəzərə alınmalı və mümkünsə, mümkün qədər gecikdirilməlidir;
- hemostaza təsir edən dərmanlarla eyni vaxtda istifadə ("Digər dərmanlarla qarşılıqlı əlaqə və digər qarşılıqlı təsir növləri" bölməsinə baxın).

Perkutan koronar arteriyaların revaskulyarizasiya prosedurları.

Qeyri-sabit stenokardiya, Q dalğası olmayan miokard infarktı və ya kəskin ST segment yüksəlişli miokard infarktı müalicəsi üçün PKR keçirən xəstələrdə qanaxma riskini minimuma endirmək üçün enoksaparinin dozaları arasında tövsiyyə olunan intervallara ciddi şəkildə riayət edilməlidir. PKR-dən sonra punksiya yerində hemostazın əldə edilməsi vacibdir. Damarın (hemostatik qurğuların) bağlanması üçün xüsusi vasitələrdən istifadə edildikdə, dirijor dərhal çıxarılmalıdır.

Əl ilə sıxılma vəziyyətində, enoksaparinin son dərialtı, venadaxili tətbiqindən 6 saat sonra bələdçi teli çıxarmaq lazımdır. Enoksaparin ilə müalicəni davam etdirərkən, növbəti injeksiya keçirici çıxarıldıqdan sonra 6-8 saatdan gec olmayaraq edilməlidir. Hər hansı qanaxma və ya hematoma əlamətləri üçün PKR dəri punksiya yerini müşahidə edin.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Müəyyən dərmanlar və ya terapevtik dərman sinifləri hiperkaliemiyanın inkişafına kömək edə bilər: kalium duzları, kaliumtutucu diuretiklər, angiotensin çevirici ferment inhibitorları, angiotensin II reseptor inhibitorları, QSİÖP-lar, heparinlər (aşağı molekulyar ağırlıqlı və ya fraksiya olmayan), takrolisin və trimetoprim.

Hiperkalemiyanın inkişafı xəstədə əlaqəli risk faktorlarının olub-olmamasından asılı ola bilər. Yuxarıda göstərilən dərmanlar eyni vaxtda istifadə edildikdə hiperkalemiya riski artır.

Yaşlı xəstələr (65 yaşdan yuxarı).

Arzuolunmayan birləşmələr

Asetilsalisil turşusu ilə analgetik, antipiretik və antiinflamatuar dozalarda (və analogi olaraq, digər salisilatlarla). Qanama riski artır (trombosit funksiyasının inhibə edilməsi və salisilatların təsiri altında mədə-bağırsaq traktının selikli qişasının zədələnməsi). Salisilatlardan başqa antipiretik ağrıkəsicilərdən (məsələn, parasetamol) istifadə edilməlidir.

QSIÖP-lər, o cümlədən ketorolak (sistem istifadə). Qanama riski artır (trombosit funksiyasının inhibə edilməsi və QSIÖP-rın təsiri altında mədə-bağırsaq traktının selikli qişasının zədələnməsi). Birgə istifadədən qaçınmaq mümkün deyilsə, diqqətli klinik nəzarət aparılmalıdır.

Dekstran 40 ilə (*parenteral istifadə*). Artan qanaxma riski (dekstran 40 ilə trombosit funksiyasının inhibə edilməsi).

3 digər trombolitiklər (məsələn, alteplaza, reteplaza, streptokinaz, tenekteplaza, urokinaza) və antikoagulyantlar.

Ehtiyat tədbirləri tələb edən birləşmələr.

Peroral antikoagulyantlar ilə. Antikoagulyant təsirinin gücləndirilməsi. Enoksaparin peroral antikoagulyant ilə əvvəz edərkən, klinik nəzarət gücləndirilməlidir.

Nəzərə alınacaq birləşmələr.

Trombosit aqreqasiyasının inhibitorları ilə (analgetik, hərarət salıcı və iltihab əleyhinə dozalarda asetilsalisil turşusu istisna olmaqla), məsələn, absiksimab, ürək və nevroloji göstəricilər üçün antitrombosit dozalarda asetilsalisil turşusu, beraprost, klopidoqrel, eptifibatid, tirban, ilopropistin riski: qanaxma artır.

Enoksaparin natrium sistemik kortikosteroidlərlə ehtiyatla istifadə edilməlidir.

65 yaşadək xəstələr.

Arzuolunmaz birləşmələr.

Hemostaza təsir edən dərmanların birgə istifadəsi qanaxma riskini artırır. Buna görə də, xəstələrin yaşından asılı olmayaraq, bu cür dərmanlarla profilaktik dozalarda AMÇH-nin eyni vaxtda istifadəsi ilə baş verən təsirləri nəzərə almaq (və buna görə də uzunmüddətli klinik müşahidə və bəlkə də laboratoriya müayinəsi aparmaq) lazımdır: peroral antikoagulyantlar, trombositlərin aqreqasiyasının inhibitorları (absiximab, QSIÖP-lər, istənilən dozada asetilsalisil turşusu, klopidoqrel, eptifibatid, iloprost, tiklopidin, tirofiban) və trombolitik dərmanlar.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

2000 anti-Xa BV/0,2 ml, enoksaparin natriuma ekvivalent 20 mq dozalar üçün;

4000 anti-Xa BV/0,4 ml, enoksaparin natriuma ekvivalent 40 mq

Hamiləlik.

Heyvanlarla tədqiqatlarda enoksaparinin teratogen təsirinə dair heç bir sübut tapılmadı. Heyvanlarda hər hansı bir teratogen təsir olmadıqda, insanlarda bu təsir gözlənilmir.

İnsanlarda qüsurlara səbəb olan maddələrin iki növü yaxşı aparılmış tədqiqatlarda heyvanlarda teratogen olduğu göstərilmişdir

Hamiləliyin ilk trimestrində profilaktik müalicə.

Hamiləliyin ilk trimestrində profilaktik olaraq və ya hamiləlik boyu terapevtik terapiya kimi istifadə edildikdə enoksaparinin mümkün teratogen və ya fetotoksik təsirlərini qiymətləndirmək üçün kifayət qədər klinik məlumat yoxdur.

Buna görə də, ehtiyat tədbiri olaraq, hamiləliyin birinci trimestrində profilaktik məqsədlər üçün enoksaparinin təyin edilməsi arzuolunmazdır.

Epidural anesteziya planlaşdırılırsa, anesteziyadan ən azı 12 saat əvvəl, mümkünsə, profilaktik enoksaparin dayandırılmalıdır.

Hamiləliyin II və III trimestrlərində profilaktik müalicə.

Hamiləliyin II və III trimestrlərində enoksaparinin klinik istifadəsi ilə bağlı mövcud məhdud məlumatlara əsasən, profilaktik dozalarda enoksaparinin heç bir teratogen və ya fetotoksik təsiri məlum deyil. Bununla belə, bu şərtlər altında onun təsirini qiymətləndirmək üçün əlavə tədqiqatlara ehtiyac var.

Beləliklə, II və III trimestrlərdə enoksaparinin profilaktik dozalarının istifadəsi yalnız zəruri hallarda nəzərdən keçirilməlidir.

Epidural anesteziya planlaşdırılırsa, anesteziyadan ən azı 12 saat əvvəl, mümkünsə, profilaktik enoksaparin dayandırılmalıdır.

Laktasiya.

Yenidoğulmuşlarda mədə-bağırsaq traktından udulma ehtimalı az olduğundan, ana südü verən qadınlarda enoksaparin ilə müalicə əks göstəriş deyil.

Nəqliyyat vasitəsini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Preparatın qəbulu nəqliyyat vasitəsini idarə etmək və digər mexanizmlərlə işləmək qabiliyyətinə təsir göstərmir. Bununla belə, mümkün yan təsirləri nəzərə alaraq diqqətli olmalısınız ("Yan təsirlər" bölməsinə baxın).

İstifadə qaydası və dozası

1 mq (0,01 ml) enoksaparin natrium təxminən 100 vahid anti-Xa BV aktivliyinə uyğundur. Enopar 40, aşağıdakı hallar istisna olmaqla, profilaktik və terapevtik istifadə üçün dərialtı tətbiq edilməlidir:

- hemodializ praktikasnda antikoagulyasiya üçün preparatın istifadəsi;
- venadaxili bolus yeridilməsi tələb olunan ST segmentli miokard infarktı olan xəstələrin müalicəsi.

Enopar 40-ın əzələdaxili istifadəsi qadağandır. Preparat yalnız yetkin xəstələrdə istifadə üçün tövsiyyə olunur.

Dəri altı istifadəsinin texnikası. İstehsalçı tərəfindən doldurulmuş şprislər dərhal istifadəyə hazırdır. Lazım gələrsə, Enopar 40-ın dozası xəstənin bədən çəkisindən asılı olaraq tənzimlənə bilər. Bunu etmək üçün, zəruri hallarda, şprisdən inyeksiyadan əvvəl, preparatın artıq miqdarını çıxarmaq lazımdır. Əgər preparatın artıq miqdarını çıxarmaq lazım deyilsə, o zaman preparatı itirməmək üçün inyeksiyadan əvvəl şprisdən hava qabarcıqlarını çıxarmaq lazım deyil. Enopar 40-ın dəri altı inyeksiyasını xəstə uzanmış vəziyyətdə olduqda ən yaxşı şəkildə həyata keçirilir. Preparatı qarın divarının ön yan və ya arxa yan səthinin dərialtı piy toxumasına növbə ilə sağ və sol tərəfə, hər bir inyeksiya üçün müxtəlif yerlərdən istifadə edərək yeridin. İynə baş barmaq və şəhadət barmağı arasında əmələ gələn bucaq altında deyil, dəri qatının qalınlığına şaquli olaraq tam uzunluğuna daxil edilməlidir. Dəri qatı inyeksiya boyunca tutulmalıdır. İnyeksiyadan sonra inyeksiya yerini sürtməyin.

ST segmentli kəskin miokard infarktının müalicəsi üçün Enopar 40-ın venadaxili (bolus) yeridilməsi/istifadəsi texnikası

Müalicə venadaxili bolus inyeksiya ilə başlayır, sonra dərhal dərialtı inyeksiya. Tərkibində 40 mq (0.4 ml; 4000 anti-Xa BV), 60 mq (0.6 ml; 6000 anti-Xa BV) və ya 80 mq (0.8 ml; 8000 anti-Xa) olan istehsalçı tərəfindən doldurulmuş Enopar 40 dərəcəli şprisdən venadaxili bolusun tətbiqi üçün. BV), 30 mq (0,3 ml; 3000 anti-Xa BV) bir dozanın şprisdə qalması üçün preparatın artıq miqdarını çıxarmaq lazımdır.

Enopar 40-ın bu dozası məhlulların venadaxili yeridilməsi üçün sistemin borusuna yeridilməlidir. Preparatı digər preparatlarla qarışdırmaq və ya eyni vaxtda qəbul etmək qadağandır. Digər preparatların qalıqlarını aradan qaldırmaq və buna görə də onların Enopar 40 ilə qarışmasının qarşısını almaq üçün Enopar 40-ın venadaxili bolus inyeksiyasından əvvəl və sonra sistem kifayət qədər miqdarda 0,9% natrium xlorid məhlulu və ya 5% qlükoza məhlulu ilə yuyulmalıdır. Enopar 40-ın 0,9% natrium xlorid məhlulu və ya 5% qlükoza məhlulunda təhlükəsiz şəkildə tətbiq oluna bilər. Xəstəxana şəraitində Enopar 40 aşağıdakılar üçün istifadə edilə bilər:

- ilk dərialtı inyeksiya üçün 1 mq/kq (100 anti-Xa BV/kq) dozanın qəbulu, bundan sonra venadaxili bolus inyeksiyası, həmçinin 1 mq/kq (100 anti-Xa) əlavə dozaları üçün BV/kq), hər 12 saatdan bir dəri altı yeridilməli;
- sonrakı koronar angioplastikaya məruz qalan xəstələrdə venadaxili bolus yeridilməsi üçün 0,3 mq/kq (30 anti-Xa BV/kq) dozanın qəbulu.

Müalicənin bütün müddəti ərzində trombositlərin sayına mütəmadi olaraq nəzarət edilməlidir, çünki enoksaparin səbəb olduğu trombositopeniya (HIT) riski var.

Orta və yüksək trombogen riski ilə müşahidə olunan cərrahi müdaxilələrdə venoz tromboemboliyanın profilaktikası

Bir qayda olaraq, bu tövsiyyələr ümumi anesteziya altında aparılan cərrahi əməliyyatlara aiddir.

Onurğa və epidural anesteziya vəziyyətində, əməliyyatdan əvvəl enoksaparinin tətbiqinin faydası, onurğa hematomasının inkişafının nəzəri riski ilə müqayisə edilməlidir ("Xüsusi xəbərdarlıqlar və istifadə üçün xüsusi tədbirlər" bölməsinə baxın).

- Təqdimat sxemi. Enopar 40 gündə bir dəfə dərialtı yeridilir.
- Doza. Doza fərdi xəstə üçün risk qiymətləndirməsinə və əməliyyatın növünə əsasən təyin edilməlidir.

Orta dərəcədə tromboz riski ilə müşahidə olunan cərrahi əməliyyatlar.

Orta dərəcədə tromboz riski ilə müşahidə olunan əməliyyatlar zamanı və tromboemboliya riski yüksək olmayan xəstələrdə effektiv profilaktika Enopar 40-ın gündəlik 20 mq dozada (0,2 ml; 2000 anti-Xa BV) qəbulu ilə təmin edilir. Tətbiq edilmiş doza rejimi əməliyyatdan 2 saat əvvəl ilk inyeksiyanın tətbiqini nəzərdə tutur.

Yüksək tromboz riski ilə müşahidə olunan cərrahi əməliyyatlar.

Omba, diz oynaqlarında əməliyyatlar.

Enopar 40-ın dozası gündə bir dəfə 40 mq (0,4 ml; 4000 anti-Xa) təşkil edir.

Tətbiq edilmiş doza rejimi əməliyyatdan 12 saat əvvəl 4000 BV anti-Xa (tam doza) ilk inyeksiya və ya əməliyyatdan 2 saat əvvəl 2000 anti-Xa BV (yarım doza) ilk inyeksiyadır.

Digər vəziyyətlər.

Əməliyyat növü (xüsusilə onkoloji əməliyyatlar üçün) və/və ya xəstənin anamnezi ilə əlaqədar venoz tromboemboliya riskinin artması varsa (venoz tromboemboliya halları olub), yüksək riskli xəstələrdə olduğu kimi eyni profilaktik dozada tətbiq edilməlidir, omba və diz oynaqları kimi ortopedik əməliyyatlar.

Müalicə müddəti.

AMÇH ilə müalicə, xəstə tam və aktiv şəkildə hərəkət edə bilənə qədər ayaqlara ənənəvi sıxılma elastik bandajların tətbiqi ilə birlikdə davam etdirilməlidir:

– ümumi cərrahi müdaxilələrlə AMÇH ilə müalicə daha az davam etməlidir

10 gün ərzində xəstə venoz tromboemboliya inkişaf riski altındadır ("Xüsusi xəbərdarlıqlar və istifadə üçün xüsusi tədbirlər" bölməsinə baxın);

– diz əməliyyatından sonra 4-5 həftə ərzində gündə 4000 anti-Xa BV dozada enoksaparinlə profilaktik müalicənin terapevtik faydası;

- tövsiyyə olunan müalicə müddətindən sonra xəstə hələ də venoz tromboemboliya riski altındadırsa, profilaktik terapiyanın davam etdirilməsi, xüsusən də oral antikoagulyantların tətbiqi mümkünlüyü nəzərə alınmalıdır.

Qeyd etmək lazımdır ki, aşağı molekulyar çəkili heparinlər və ya oral antikoagulyantlarla uzunmüddətli müalicənin klinik faydası araşdırılmamışdır.

Kəskin xəstəliklər səbəbi ilə yataq vəziyyətində olan xəstələrdə dərin damar trombozunun profilaktikası

Enopar 40-ın tövsiyyə olunan dozası gündə bir dəfə dəri altına 40 mq (0,4 ml; 4000 anti-Xa BV) təşkil edir.

Enopar 40 ən azı 6 gün təyin edilir, müalicə müddəti 14 gündən çox deyil. Venoz tromboemboliya riski hələ də davam edərsə, peroral antikoagulyantlarla uzunmüddətli profilaktik müalicə aparılmalıdır.

Hemodializ zamanı ekstrakorporal kontur qan dövrəsinə trombozunun əmələ gəlməsinin profilaktikası

Preparat damardaxili (arteriadaxili kateter ilə və ya dializ dövrəsinə) yeridilir.

Təkrar hemodializ seansları alan xəstələr üçün ekstrarenal qanın təmizlənməsi sistemində qanın laxtalanmasının qarşısının alınması arteriadaxili kateter və ya dializ dövrəsinə 100 anti-Xa BV/kq ilkin dozanın daxil edilməsi ilə təmin edilir.

Bu doza birdəfəlik bolus inyeksiya şəklində damardaxili olaraq verilir. Bu dozanın antikoagulyant təsiri adətən 4 saat və ya daha az davam edən hemodializ seansı üçün kifayətdir. Daha sonra cavabda əhəmiyyətli fərdi dalğalanmaları nəzərə almaq üçün düzəliş edilə bilər.

Maksimum tövsiyə olunan doza 100 anti-Xa BV/kq təşkil edir.

Qanaxma riski yüksək olan (xüsusilə əməliyyatdan əvvəl və sonrakı dializ zamanı) və ya dializ seansları zamanı aktiv qanaxma olan hemodializ xəstələri üçün 50 anti-Xa BV/kq (ikili damar girişi) və ya 75 anti-Xa BV/kq (bir damar girişi) doza təyin edilə bilər.

Ağciyər emboliası ilə müşahidə olunan və ya müşahidə olunmayan və ağır klinik simptomları olmayan diaqnoz qoyulmuş dərin damar trombozunun müalicəsi

Dərin damar trombozunun hər hansı bir şübhəsi müvafiq test üsullarından istifadə etməklə dərhal təsdiqlənməlidir.

Dozalanma.

Enopar 40 hər 12 saatdan bir 100 anti-Xa BV/kq dozada gündə 2 dəfə dərialtı yeridilir.

Çəkisi 100 kq-dan çox və 40 kq-dan az olan xəstələrdə AMÇH -nin dozasının tənzimlənməsi öyrənilməmişdir. AMÇH çəkisi 100 kq-dan çox olan xəstələrdə daha az effektiv ola bilər. Çəkisi 40 kq-dan az olan xəstələrdə qanaxma riskinin artmasına səbəb ola bilər.

Buna görə də bu xəstələrin klinik vəziyyətini diqqətlə izləmək lazımdır.

Dərin vena trombozu üçün müalicə müddəti.

Aşağı molekulyar çəkili heparinlə müalicə edildikdə, əks göstəriş olmadıqda, mümkün qədər tez peroral antikoagulyantlara keçməlisiniz. AMÇH ilə müalicənin müddəti, tarazlığa nail olmaq çətin olmadığı təqdirdə,

peroral koagulyantlarla tarazlığa çatmaq üçün tələb olunan vaxt da daxil olmaqla 10 gündən çox olmamalıdır. Buna görə də, peroral antikoagulyant terapiya mümkün qədər tez başlamalıdır.

Qeyri-stabil stenokardiya və ST segmentinin yüksəlməsi olmayan miokard infarktı müalicəsi

Enopar 40-ın tövsiyyə olunan birdəfəlik dozası hər 12 saatdan bir dəri altı olaraq 1 mq/kq (100 anti-Xa BV/kq) təşkil edir; asetilsalisil turşusunun eyni vaxtda peroral tətbiqi (tövsiyyə olunan dozalar: 160 mq ilkin yükləmə dozasından sonra şifahi olaraq 75-325 mq).

Müalicə müddəti ən azı 2-8 gündür, xəstənin vəziyyəti klinik cəhətdən sabitləşənə qədər.

Sonradan koronar angioplastikaya məruz qalan xəstələrdə, həmçinin bu proseduru keçirməyən xəstələrdə kəskin ST segmentli miokard infarktının trombolitik agentlə birlikdə müalicəsi

Enopar 40-ın ilkin venadaxili bolus yeridilməsi 30 mq (0,3 ml; 3000 anti-Xa BV) dozada verilir. Sonra 1 mq/kq (100 anti-Xa BV/kq) 15 dəqiqə ərzində, sonra isə hər 12 saatdan bir dəri altı yeridilir (ilk iki dəri altı inyeksiya üçün maksimum ümumi doza 10.000 anti-Xa BV-dur).

Enopar 40-ın ilk dozası trombolitik terapiyanın başlamasından 15 dəqiqə əvvəl və ya 30 dəqiqə sonra istənilən vaxt aparılmalıdır.

Müalicənin tövsiyyə olunan müddəti 8 gündür və ya xəstəxanaya yerləşdirmə 8 gündən az davam edərsə, xəstə xəstəxanadan çıxana qədərdir.

Yanaşı terapiya: simptomların başlanmasından sonra asetilsalisil turşusunun qəbulu mümkün qədər tez başlamalı və başqa cür göstərilmədiyi təqdirdə ən azı 30 gün ərzində gündə 75-325 mq dozada davam etdirilməlidir.

Koronar angioplastika əməliyyatı keçirən xəstələr:

- Enopar 40 son dəri altı inyeksiyasından sonra balon şişirdilməzdən əvvəl 8 saatdan az vaxt keçibsə, dərmanın əlavə tətbiqi tələb olunmur;

- Enopar 40-ın son dəri altı inyeksiyasından balon şişirdilməzdən əvvəl 8 saatdan çox vaxt keçibsə, Enopar 40-ın 0,3 mq/kq (30 anti-Xa BV/kq) venadaxili bolus yeridilməsi aparılmalıdır. İnyeksiya həcmələrinin dəqiqliyini təmin etmək üçün preparatı 10 ml həlledicidə həll edərək (0,9% natrium xlorid məhlulu və ya 5% qlükoza) durulaşdırılmış 300 anti-Xa BV/ml (0,3 ml (3000 anti-Xa BV)) qədər durultmaq tövsiyyə olunur.) (cədvələ bax).

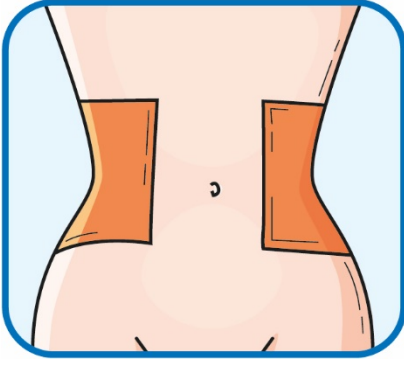
Koronar angioplastika keçirən xəstələr üçün durulaşdırılma zamanı inyeksiya üçün tələb olunan həcmələr.

Bədən çəkisi (kq)	Tələb olunan doza, anti-Xa BV	300 BV / ml (yəni 0,3 ml (3000 anti-Xa BV) Enopar 40, 10 ml həlledicidə durulaşdırılmış) durulaşdırıldıqda, inyeksiya üçün tələb olunan həcm, ml
45	1350	4,5
50	1500	5
55	1650	5,5
60	1800	6
65	1950	6,5
70	2100	7
75	2250	7,5
80	2400	8
85	2550	8,5
90	2700	9
95	2850	9,5
100	3000	10

ST segmentli kəskin miokard infarktı ilə müalicə olunan 75 yaşdan yuxarı xəstələr ilkin venadaxili bolus inyeksiyasını qəbul etmirlər. Onlara hər 12 saatdan bir 0,75 mq/kq (75 anti-Xa BV/kq) dəri altı doza verilməlidir (yalnız ilk iki inyeksiya üçün maksimum ümumi doza 75 mq (7500 anti-Xa BV) təşkil edir).

1. Əllərinizi sabun ilə yuyun və qurudun.

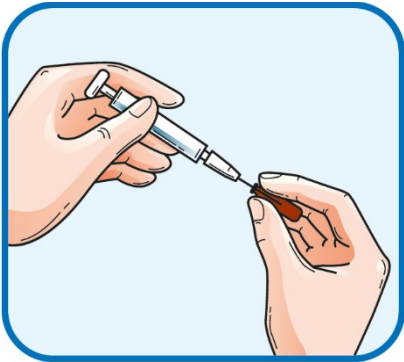
2. Mədənin sağ və ya sol tərəfində bir sahə seçin. Bu sahə göbəkədən (yanlara doğru) ən azı 5 santimetr məsafədə olmalıdır.



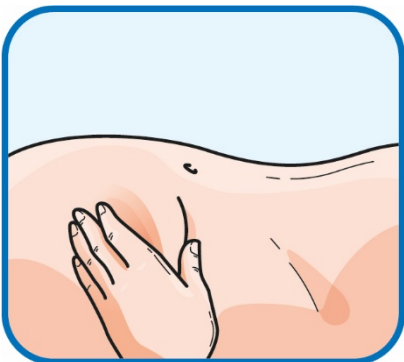
3. İynənin sonuncu dəfə hansı tərəfdən edildiyindən asılı olaraq, onu qarın boşluğunun sağ və sol tərəflərində növbə ilə inyeksiya yerini dəyişdirin. Enyeksiya yerini spirtlə təmizləyin.



4. Enopar 40 şprisinə bərkidilmiş iynədən qapağı ehtiyatla çıxarın. Bu qapağı atın. Şpris əvvəlcədən doldurulur və istifadəyə hazırdır. Hava qabarcıqlarından xilas olmaq üçün inyeksiya etmək üçün porşeni **BASMAYIN**. Bu, preparatın itirilməsinə səbəb ola bilər. Qapaq çıxarıldıqdan sonra iynənin heç bir yerə toxunmasına imkan verməyin. Bu, iynənin təmiz (steril) qalmasını təmin etmək üçündür.



5. Şprisi karandaş ilə yazarkən əlinizdə saxlayın, digər əlinizin göstəricisi və baş barmağı ilə təmizlənmiş qarın nahiyyəsinin dərisini bir az dartın ki, qırıq yaransın. Bütün inyeksiya zamanı dəri qatını tutduğunuzdan əmin olun.



6. Şprisi elə tutun ki, iynə aşağı baxsın (şaqlı olaraq 90° bucaq altında). İynəni dəri qatına tam uzunluğuna qədər daxil edin.



7. Şprisin porşenini barmağınızla basın. Bütün inyeksiya zamanı dəri qatını tutduğunuzdan əmin olun.
8. İynəni düz əks istiqamətə çəkərək daxil edin. Sonra dəri qatını buraxa bilərsiniz. Şprisi dərhal ən yaxın kəsici alətlər üçün qaba atın.
Qançırıların qarşısını almaq üçün inyeksiyadan sonra inyeksiya yerini sürtməyin.

Əlavə təsirləri

Klinik tədqiqatlarda müşahidə edilən və marketinqdən sonrakı dövrdə bildirilmiş mənfi reaksiyalar aşağıda ətraflı təsvir edilmişdir.

Baş vermə tezliyinə görə, mənfi reaksiyalar aşağıdakı kateqoriyalara bölünür: çox tez-tez ($\geq 1/10$); tez-tez ($\geq 1/100$ -dən $< 1/10$ -a qədər); nadir hallarda ($\geq 1/1000$ -dən $< 1/100$ -ə qədər); nadir hallarda ($\geq 1/10000$ -dən $< 1/1000$ -ə qədər); çox nadir hallarda ($< 1/10000$); tezliyi naməlum (mövcud məlumatlardan təxmin etmək mümkün deyil).

Klinik sınaqlarda təcrübə. Enoksaparin klinik sınaqlarda 15 000-dən çox xəstədə tədqiq edilmişdir.

Xəstələrin sayı, göstərişlər və doza rejimləri Cədvəl 1-də ətraflı verilmişdir.

Cədvəl 1

	Cərrahi xəstələrdə venoz tromboemboliasının profilaktikası	Kəskin xəstəlik zamanı tibbi xəstələrdə DVT-nin profilaktikası	Ağciyər emboliyası olan və ya olmayan DVT-nin müalicəsi	Müalicə qeyri-sabitdir angina pectoris və ya Q dalğası olmayan miokard infarktı	ST segmentinin yüksəlməsi ilə miokard infarktının müalicəsi
Enoksaparin qəbul edən xəstələrin sayı	1776	1169	559	1578	10 176
Doza cədvəli	Gündə bir dəfə 40 mq dəri altı	Gündə bir dəfə 40 mq dəri altı	1 mq/kq dəri altı hər 12 saatdan bir və ya Gündə bir dəfə 1,5 mq/kq dəri altı	1 mq/kq dəri altı hər 12 saatdan bir	30 mq IV bolus, sonra 1 mq/kq dəri altı olaraq hər 12 saatdan bir

Qanaxma. Klinik tədqiqatlarda qanaxma ən çox bildirilən mənfi reaksiya idi. Bura xəstələrin 4,2%-də bildirilmiş ciddi qanaxma daxildir (cərrahi profil). Bu hadisələrdən bəziləri ölümcül olub.

Aşağıdakı hallarda hemorragik ağırlaşmalar ciddi hesab olunur:

- qanaxma əhəmiyyətli bir klinik hadisəyə səbəb olarsa;
- qanaxma hemoglobinin səviyyəsinin ≥ 2 q/dl azalması və ya 2 və daha çox vahid qan məhsulunun köçürülməsi ilə müşahidə olunduqda;
- retroperitoneal və kəllədaxili qansızmalar həmişə ciddi hesab edilmişdir.

Digər antikoagulyantlar kimi, aşağıdakı risk faktorları olduqda qanaxma baş verə bilər:

- qanaxma meyilli olan üzvi zədələnmələr;
- invaziv prosedurlar və ya hemostaza təsir edən dərmanların eyni vaxtda istifadəsi ("Xüsusi xəbərdarlıqlar və istifadəyə dair xüsusi tədbirlər" və "Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı əlaqə və digər qarşılıqlı təsir növləri" bölmələrinə baxın).

Cədvəl 2

Təsnifat üzrə "Sistem-Orqan-Sinif" kateqoriyaları MedDRA	Cərrahi xəstələrdə DVT-nin profilaktikası	Tibbi xəstələrdə DVT-nin profilaktikası	Ağciyər emboliası olan və ya olmayan DVT-nin konservativ müalicəsi	Qeyri-sabit angina/ST seqmentinin yüksəlməsi olmadan miokard infarktı	ST seqmentinin yüksəlməsi ilə miokard infarktı
Damarlar	Tez-tez: hemorragik hadisələr* Nadir hallarda: retroperitoneal qanaxma	Tez-tez: hemorragik hadisələr *	Tez-tez: hemorragik hadisələr* Nadir hallarda: kəllədaxili qanaxma, retroperitoneal qanaxma	Tez-tez: hemorragik hadisələr* Nadir hallarda: retroperitoneal qanaxma	Tez-tez: hemorragik hadisələr* Nadir hallarda: kəllədaxili qanaxma, retroperitoneal qanaxma

*Məsələn: hematoma, ekximoz (inyeksiya yerində deyil), yara hematoması, hematuriya, burun qanaxması və mədə-bağırsaq qanaxmaları.

Cədvəl 3. Trombositopeniya və trombositoz

MedDRA təsnifatına uyğun olaraq "Sistem-Orqan-Sinif" kateqoriyası	Cərrahi xəstələrdə DVT-nin profilaktikası	Tibbi xəstələrdə DVT-nin profilaktikası	Ağciyər emboliası olan və ya olmayan DVT-nin konservativ müalicəsi	ST seqmentinin yüksəlməsi olmayan qeyri-stabil angina/miokard infarktı	ST seqmentinin yüksəlməsi ilə miokard infarktı
Qan və limfa sistemi	Tez-tez: trombositoz* Tez-tez: trombositopeniya	Nadir hallarda: trombositopeniya	Tez-tez: trombositoz* Tez-tez: trombositopeniya	Nadir hallarda: trombositopeniya	Tez-tez: trombositoz*, trombositopeniya Çox nadir hallarda: immuno-allergik trombositopeniya

* Trombositlərin sayı > 400 q/l

Klinik tədqiqatlarda müşahidə edilən digər əlavə reaksiyalar, preparatın istifadəsinə göstərişdən asılı olmayaraq, aşağıda verilmişdir və sistem-orqan-sinif kateqoriyalarına, baş vermə tezliyinə və şiddətin azalması sırasına görə təsnif edilir.

Cədvəl 4

MedDRA təsnifatına uyğun olaraq "Sistem-Orqan-Sinif" kateqoriyası	Arzuolunmaz təsirlər (preparatı bütün göstərişlər üçün istifadə edərkən)
İmmun sistemi tərəfindən	Tez-tez: bəzi hallarda dərman müalicəsinin dayandırılmasına səbəb ola bilən allergik reaksiya Nadir: anafilaktik və ya anafilaktoid reaksiya
Qaraciyər və öd yolları tərəfindən	Çox tez-tez: qaraciyər fermentlərinin səviyyəsinin artması (əsasən transaminazlar normanın yuxarı həddindən 3 dəfə çox)
Dəridən və dərialtı toxuma tərəfindən	Tez-tez: övrə, qaşınma, eritema Nadir hallarda: bullöz dermatit
İnyeksiya yerində ümumi pozuntular və reaksiyalar	Tez-tez: inyeksiya yerində hematoma*, inyeksiya yerində ağrı, digər inyeksiya yerində reaksiyalar (məsələn, şişkinlik, qanaxma, allergik reaksiya, iltihab, düynülərin əmələ gəlməsi və digər reaksiyalar). Nadir hallarda: preparat müalicəsinin dərhal dayandırılmasını tələb edən purpura və ya infiltrativ ağırlıq eritematoz lövhələrin görünüşündən sonra inkişaf edə bilən inyeksiya yerində dərinin nekrozu; yerli qıcıqlanma.
Laboratoriya və instrumental tədqiqatlarda dəyişikliklər	Nadir: hiperkaliemiya

*Təvsiyə olunan inyeksiya texnikasına əməl edilmədikdə və ya uyğun olmayan inyeksiya materialından istifadə edildikdə risk artır.

Marketingdən sonrakı dövrdə təcrübə

Aşağıda sadalanan mənfi reaksiyalar qeydiyyatdan sonrakı dövrdə aşkar edilmişdir.

Bu reaksiyalar könüllü olaraq bildirildiyi üçün onların tezliyi "naməlum" kimi qiymətləndirilir (mövcud məlumatlardan təxmin edilə bilməz).

İmmunitet sistemə

Dəri və ya sistemik allergik reaksiyalar (anafilaktik və ya anafilaktoid reaksiyalar, o cümlədən şok), bəzi hallarda dərmanın çəkilməsinə səbəb ola bilər.

Sinir sistemində

Baş ağrısı.

Damarlara

Əhəmiyyətli hemorragik ağrılaşmalar bildirilmişdir, onlardan bəziləri ölümcüldür. Nadir mənfi reaksiyalar kəllədaxili və retroperitoneal qanaxmalar idi. Hematoma, inyeksiya yerindən başqa yerlərdə ekximoz, yara hematoması, hematuriya, burun qanaxması və mədə-bağırsaq qanaxması kimi hemorragik ağrılaşmalar (qanaxma) halları da bildirilmişdir.

Əsasən aşağıdakılarla əlaqəli olan *hemorragik epizodlar*:

- müşahidə olunan risk faktorları: qanaxma ehtimalı olan üzvi zədələnmələr və bəzi dərman birləşmələri ("Əks göstərişlər" və "Digər dərmanlarla qarşılıqlı əlaqə və digər qarşılıqlı təsir növləri" bölmələrinə baxın), yaş, böyrək çatışmazlığı, aşağı bədən çəkisi;

- terapeutik tövsiyələrə əməl edilməməsi, yəni: müalicə müddəti və bədən çəkisinə uyğun olaraq dozanın tənzimlənməsi ("Xüsusi xəbərdarlıqlar və istifadə üçün xüsusi tədbirlər" bölməsinə baxın).

Onurğa anesteziyası, analgeziya və ya epidural anesteziya üçün AMÇH istifadə edildikdən sonra nadir hallarda onurğa hematoması halları bildirilmişdir.

Bu əlavə təsirlər uzunmüddətli və ya daimi iflic də daxil olmaqla müxtəlif şiddətdə nevroloji pozğunluqlara gətirib çıxarmışdır ("Xüsusi xəbərdarlıqlar və istifadəyə dair xüsusi tədbirlər" bölməsinə baxın).

Qan və limfa sistemində

Trombositopeniya bildirildi. Bunun iki növü var.

Tip I, yəni ən çox rast gəlinən, adətən orta ağırlıqda ($100.000/\text{mm}^3$ -dən çox) erkən (5 günə qədər) görünür və müalicənin dayandırılmasını tələb etmir.

II tip, yəni nadir hallarda ağır immunoallergik trombositopeniya (HIT). Baş vermə tezliyi adekvat şəkildə araşdırılmamışdır ("Xüsusi xəbərdarlıqlar və istifadə üçün xüsusi tədbirlər" bölməsinə baxın).

Trombosit səviyyələrində asimptomatik geri dönmə artım mümkündür.

Hemorragik anemiya.

Həm təcrid olunmuş vəziyyətdə, həm də müalicənin dayandırılmasından sonra yox olan dəri reaksiyaları fonunda hipereozinofiliyanın baş verdiyinə dair sübutlar var.

Dəriyə və dərialtı toxumaya

Dərinin həssaslığı səbəbindən vaskulit halları bildirilmişdir. Əsasən inyeksiya yerində *dəri nekrozu* bildirilmişdir. Onlardan əvvəl purpura və ya infiltrasiya olunmuş və ağrılı eritematoz yamalar ola bilər. Belə hallarda terapiya dərhal dayandırılmalıdır.

Alopesiya.

Qaraciyərə və öd yollarına

Hepatosellulər və ya xolestatik qaraciyər xəstəliyi halları bildirilmişdir

Əzələ-skelet sistemində

Bəlkə də uzun müddət müalicədə osteoporozun inkişafı.

İnyeksiya yerində ümumi pozuntular və reaksiyalar

Dəri altı inyeksiyadan sonra inyeksiya yerində hematoma əmələ gələ bilər. İnyeksiya yerində ağrı, qıcıqlanma, inyeksiya yerində şişkinlik, yüksək həssaslıq, iltihab və düyünlərin əmələ gəlməsi daxil olmaqla digər reaksiyalar bildirildi. Tövsiyə olunan inyeksiya texnikasına əməl edilmədikdə və uyğun olmayan inyeksiya materialından istifadə edildikdə bu risk artır. İltihabi reaksiya nəticəsində inyeksiya yerində bir neçə gün ərzində yox olan düyünlər yarana bilər. Onların görünüşü müalicənin dayandırılmasını tələb etmir.

Qeyri-fraksialı heparinlər hipoaldosteronizmə səbəb ola bilər ki, bu da plazmada kalium səviyyəsinin artmasına səbəb olur. Nadir hallarda, xüsusilə xroniki böyrək çatışmazlığı və diabetes mellitus olan xəstələrdə klinik əhəmiyyətli hiperkalemiya baş verə bilər.

Transaminaza səviyyələrində müvəqqəti yüksəlişlər bildirilmişdir.

Bir neçə hiperkalemiya halları bildirilmişdir.

Doza həddinin aşılması

AMÇH-nin əhəmiyyətli dozalarının dəri altı istifadəsi zamanı təsadüfən həddindən artıq dozada hemorragik ağrılaşmalara səbəb ola bilər.

Qanaxma halında bəzi xəstələrdə protamin sulfat ilə müalicə edilə bilər ki, bunları nəzərə alaraq:

- protamin sulfatın effektivliyi fraksiya olmayan enoksaparinin həddindən artıq dozası ilə müşahidə olunan effektivlikdən əhəmiyyətli dərəcədə aşağıdır;
- protamin sulfatdan istifadə etməzdən əvvəl, mənfi hadisələrin (xüsusilə anafilaktik şok) mümkünlüyünə görə, fayda/risk nisbəti diqqətlə ölçülməlidir.

Enoksaparinin neytrallaşdırılması protaminin (sulfat və ya hidroxlorid) yavaş venadaxili yeridilməsi ilə həyata keçirilir.

Protaminin tələb olunan dozası aşağıdakılardan asılıdır:

- enoksaparin natrium qəbulundan 8 saatdan çox vaxt keçməmişsə, enoksaparinin tətbiq olunan dozası (100 antiheparin vahidi protamin 100 anti-Xa BV AMÇH aktivliyini neytrallaşdırır);
- enoksaparinin yeridilməsindən sonra keçən müddət:
- enoksaparin natrium 8 saatdan çox əvvəl qəbul edilibsə və ya protaminin ikinci dozası lazımdırsa, 100 anti-Xa BV enoksaparinə 50 antiheparin vahid protaminin infuziyası həyata keçirilə bilər;
- əgər enoksaparin 12 saatdan çox əvvəl qəbul edilibsə, o zaman protaminin verilməsinə ehtiyac yoxdur.

Bu tövsiyələr dərmanın təkrar dozalarını qəbul edən normal böyrək funksiyası olan xəstələr üçün nəzərdə tutulub.

Bununla belə, enoksaparinin anti-Xa fəaliyyətini tamamilə neytrallaşdırmaq mümkün deyil.

Bundan əlavə, zərərsizləşdirmə AMÇH udulmasının farmakokinetikasına görə müvəqqəti ola bilər, nəticədə protaminin ümumi hesablanmış dozasını 24 saat ərzində bir neçə inyeksiyaya (2-4) bölmək zərurəti yaranır.

Aşağı molekulyar çəkili heparin mədəyə daxil olarsa, hətta çox miqdarda olsa da, mədə və bağırsaqlarda dərmanın cüzi sorulması səbəbindən ağır ağırlaşmalar ehtimalı azdır (belə hallar bildirilməyib).

Buraxılış forması

0,4 ml məhlul şüşə şprisdə. Hər şprisə öz-özünə yapışan etiket yapışdırılır.

1 şpris polimer materialdan hazırlanmış blisterə qablaşdırılır. 10 blister (4000 anti-Xa BV aktivliyi olan dərmanla) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır və ya polimer materialdan hazırlanmış blisterə 2 şpris qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25°C-dən çox olmayan temperaturda, original qablaşdırmada və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır. Dondurmaq olmaz.

Yararlılıq müddəti

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

Farmak JSC, Ukraine.

74 Kirillovskaya Str., Kiev city, 04080, Ukraine.

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

Farmak JSC, Ukraine.

Kirillovskaya str. 63 Kiev, 04080, Ukraine.