Мареван



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Варфарин

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки светло-голубого цвета с возможной неоднородностью окраски, плоские, со скошенным краем, с делительной риской и кодом "ORN 17" на одной стороне.

	1 таб.
варфарин натрия	3 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, желатин, вода очищенная, магния стеарат, индигокармин.

30 шт. - флаконы пластмассовые (1) - пачки картонные.
100 шт. - флаконы пластмассовые (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антикоагулянт непрямого действия. Блокирует в печени синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови, а именно — II, VII, IX и X. Существуют два изомера 4-гидроксикумарина — R-изомер и S-изомер, причем последний активнее в 5 раз.

В терапевтических дозах препарат уменьшает скорость синтеза факторов свертывания на 30-50%, снижая их биологическую активность.

Оптимальное противосвертывающее действие наблюдается на 2-7 день от начала применения препарата (в течение этого времени циркулирующие уже в крови факторы свертывания выводятся из организма).

Фармакокинетика

Всасывание

После приема препарата внутрь биодоступность варфарина составляет более 90%. C_{max} в плазме достигается в течение 3-9 ч. Одновременный прием пищи замедляет всасывание, но не уменьшает абсорбцию количественно.

Распределение

Практически полностью связывается с белками плазмы, содержание свободной фракции варьирует от 0.5 до 3%.

V_d составляет приблизительно 0.14 л/кг.

Проникает через плацентарный барьер, не выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Варфарин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов при участии ферментов системы цитохрома — CYP2C9 (S-изомер) и CYP1A2, CYP1A3 (R-изомер).

Выведение

Препарат выводится почками в виде неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ S-изомера 4-гидроксикумарина составляет 18-35 ч, R-изомера варфарина — 20-70 ч.

Показания к применению:

— лечение и профилактика тромбозов глубоких вен и эмболии легочной артерии;

— вторичная профилактика инфаркта миокарда;

— профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда;

— профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца;

— лечение и профилактика преходящих ишемических атак и инсультов.

Относится к болезням:

- Инсульт
- Миокардит
- Тромбоз
- Тромбоэмболия
- Фиброз

Противопоказания:

— I и III триместры беременности;

— пациенты с высоким риском развития кровотечения (болезнь Виллебранда, гемофилия, тромбоцитопения, нарушения функций тромбоцитов, геморрагический диатез);

— тяжелые заболевания почек;

— тяжелые заболевания печени;

— обтурационная желтуха;

— инфекционный эндокардит;

— экссудативный перикардит;

— тяжелая артериальная гипертензия;

— сахарный диабет;

— острый ДВС-синдром;

— состояния, связанные с высоким риском желудочно-кишечных или почечных кровотечений (в т.ч. ранее наблюдаемые желудочно-кишечные кровотечения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, дивертикулез, злокачественные опухоли);

— внутричерепное кровоизлияние (в т.ч. при аневризме церебральных артерий), потери сознания в анамнезе;

— перенесенные или предполагаемые объемные оперативные вмешательства и/или диагностические процедуры на ЦНС или офтальмологические операции;

— деменция, психозы, алкоголизм и другие состояния, при которых затруднена полноценная оценка состояния свертывающей системы крови с помощью лабораторных методов;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Взрослым с нормальной массой тела и МНО менее 1.2 назначают 10.5 мг варфарина в течение 3 дней. Затем доза рассчитывается в соответствии с приведенной ниже таблицей, основанной на измерении МНО на 4-й день терапии.

В амбулаторных условиях и *у пациентов с наследственной недостаточностью протеина С или S* рекомендуемая начальная доза варфарина составляет 4.5 мг в течение 3 дней. Затем доза рассчитывается в соответствии с приведенной ниже таблицей, основанной на измерении МНО на 4-й день терапии.

Для **пожилых пациентов**, пациентов с низкой массой тела и МНО более 1.2 или с сопутствующими заболеваниями, или получающих какие-либо лекарственные препараты, влияющие на эффективность антикоагулянтной терапии, рекомендуемая начальная доза варфарина составляет 4.5 мг в течение 2 дней. Затем доза рассчитывается в соответствии с приведенной ниже таблицей, основанной на измерении МНО на 3-й день терапии.

День	МНО	Доза варфарина (мг/сут)
1	—	10.5 (4.5*)
2	—	10.5 (4.5*)
3	< 2.0	10.5 (4.5*)
	от 2.0 до 2.4	6
	от 2.5 до 2.9	3
	от 3.0 до 3.4	1.5
	> 4.0	пропустить 1 день
4-6	< 1.4	10.5
	от 1.4 до 1.9	7.5
	от 2.0 до 2.4	6
	от 2.5 до 2.9	4.5
	от 3.0 до 3.9	3
	от 4.0 до 4.5	пропустить 1 день, затем 1.5
	> 4.5	пропустить 2 дня, затем 1.5
7	от 1.1. до 1.4	недельная доза варфарина повышается на 20%
	от 1.5 до 1.9	недельная доза варфарина повышается на 10%
	от 2.0 до 3.0	доза сохраняется
	от 3.1 до 4.0	снижается на 10%
	> 4.5	пропустить, пока МНО не снизится менее 4.5, затем продолжить лечение дозой, уменьшенной на 20%

* обозначены начальные дозы для пациентов с наследственной недостаточностью протеина S или C.

Измерение МНО производится ежедневно до тех пор, пока не будет достигнут стабильный целевой уровень, который обычно устанавливается на 5-6 день лечения. В случае больших отклонений в уровне МНО или у пациентов с заболеваниями печени или заболеваниями, влияющими на всасывание витамина K, интервалы измерений могут быть меньше 4 недель. Назначение новых или отмена ранее принимаемых лекарственных препаратов требует проведения дополнительных измерений МНО. При длительной терапии коррекция режима дозирования проводится до недельной дозы варфарина в соответствии с приведенной выше таблицей. Если доза требует коррекции, то следующее измерение МНО должно проводиться через 1 или 2 недели после корректировки. После этого измерения продолжаются до достижения четырехнедельных интервалов.

При назначении препарата **детям до 18 лет** рекомендуется динамическое наблюдение. Дозы подбираются в соответствии с приведенной ниже таблицей.

1 день	**При значении МНО 1.0-1.3 начальная доза составляет 0.2 мг/кг массы тела**
Дни со 2 по 4, если значение МНО:	**Действия:**
от 1 до 1.3	повторить начальную дозу
от 1.4 до 1.9	50% от начальной дозы
от 2.0 до 3.0	50% от предыдущей дозы

от 3.1 до 3.5	25% от предыдущей дозы
> 3.5	прекратить введение препарата до достижения МНО менее 3.5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50% от предыдущей
Поддерживающая доза при значении МНО:	**Действия (недельная доза):**
от 1 до 1.3	повысить дозу на 20%
от 1.4 до 1.9	повысить дозу на 10%
от 2.0 до 3.0	без изменений
от 3.1 до 3.5	снизить дозу на 10%
> 3.5	прекратить введение препарата до достижения МНО менее 3.5, затем возобновить лечение дозой на 20% меньшей, чем предыдущая

При необходимости назначения препарата в пред- и послеоперационный периоды следует определить МНО за неделю до назначенной операции. Следует прекратить прием варфарина за 1-5 дней до операции. В случае высокого риска тромбообразования пациенту для профилактики п/к вводят низкомолекулярный гепарин. Длительность паузы в приеме варфарина зависит от значения МНО.

Прием варфарина прекращают:

— за 5 дней до операции, если МНО > 4.0;

— за 3 дня до операции, если МНО от 3.0 до 4.0;

— за 2 дня до операция, если МНО от 2.0 до 3.0.

Рекомендуется определять МНО вечером перед операцией и при МНО менее 1.8 следует ввести 0.5-1.0 мг витамина К. При необходимости следует проводить инфузии нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина в день операции и затем продолжить п/к введение низкомолекулярного гепарина в течение 5-7 дней после операции. В дальнейшем следует вернуться к назначению варфарина.

При проведении небольших оперативных вмешательств следует вернуться к приему варфарина в этот же день. При объемных оперативных вмешательствах к приему варфарина следует возвращаться в день перевода пациента на энтеральное питание.

Побочное действие:

Со стороны свертывающей системы крови: часто (10%) - кровотечения. За год кровотечения наблюдаются примерно в 8% случаев среди пациентов, получающих варфарин. Из них 1.0% классифицируется как тяжелые (внутричерепные, ретроперитонеальные), приводящие к госпитализации или переливанию компонентов крови, и 0.25% — как фатальные. Наиболее частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния - нелеченая или неконтролируемая артериальная гипертония. Вероятность кровотечения повышается, если МНО значительно выше целевого уровня.

Со стороны пищеварительной системы: рвота, тошнота, диарея; редко (<0.01%) — обратимое повышение активности печеночных ферментов, гепатит.

Со стороны мочеполовой системы: приапизм (<0.01%).

Дерматологические реакции: редко (<0.01%) — некроз кожи, васкулит, обратимая алопеция; в единичных случаях - синдром пурпурных пальцев. Некроз обычно начинается с опухания и потемнения кожи нижних конечностей и ягодиц, реже в других местах. В дальнейшем поражения становятся некротическими. В 90% случаев некроз развивается у женщин. Поражения наблюдаются с 3 по 10 день приема препарата. Врожденная недостаточность протеина С или S может быть причиной данного осложнения, поэтому рекомендуется начинать прием варфарина в низких дозах с одновременным назначением гепарина в/в. При развитии данного осложнения следует немедленно прекратить прием варфарина и продолжить введение гепарина до заживления или рубцевания поражений. Развитие синдрома пурпурных пальцев характерно для мужчин с атеросклеротическими заболеваниями. Предполагается, что варфарин вызывает кровоточивость атероматозных бляшек, приводящею к микроэмболиям. Синдром проявляется симметричными пурпурными поражениями кожи пальцев и подошвы стоп, сопровождающиеся жгучими болями. После прекращения приема варфарина указанные симптомы постепенно исчезают.

Аллергические реакции: редко (<0.01%) — кожная сыпь.

Прочие: кальцификация трахеи.

Передозировка:

Лечение: при необильных кровотечениях достаточно прекратить прием препарата до достижения целевого значения

МНО. В случае развития тяжелого кровотечения — введение витамина К в/в и активированного угля, концентрата факторов свертывания или свежезамороженной плазмы. Следует учитывать, что резистентность к варфарину развивается в течении 2 недель, поэтому при необходимости дальнейшего использования варфарина следует избегать назначения витамина К в высоких дозах. Схема лечения передозировки представлена в таблице.

МНО	Рекомендации
В случае незначительного кровотечения	
<5.0	Пропустить следующую дозу варфарина и продолжить прием в более низких дозах при достижении терапевтического значения МНО
5.0-9.0	Пропустить 1-2 дозы варфарина и продолжить прием в более низких дозах при достижении терапевтического значения МНО или пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К в дозах 1-2.5 мг перорально
>9.0	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К в дозах 3.0-5.0 мг перорально
Показана отмена препарата	
5.0-9.0	Прекратить прием варфарина и назначить витамин К в дозах 2-4 мг перорально (за 24 ч до планируемой операции)
>20.0 или сильное кровотечение	Назначить витамин К в дозах 10 мг в/в капельно. Переливание концентратов факторов протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. При необходимости повторное введение витамина К каждые 12 ч.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан в I и III триместрах беременности. Мареван проникает через плацентарный барьер и оказывает тератогенное действие (назальная гипоплазия и хондродисплазия) на 6-12 неделе беременности, так же может вызывать кровоточивость у плода в конце беременности и во время родов. Во II триместре беременности применение препарата возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Варфарин не выделяется с грудным молоком. Препарат можно применять во время грудного вскармливания, но для полной безопасности рекомендуется воздержаться от кормления грудью в течение первых 3 дней приема препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном назначении с противоэпилептическими и противотуберкулезными средствами усиливается эффект варфарина.

При одновременном назначении с амиодароном, метронидазолом эффективность варфарина уменьшается.

При одновременном назначении варфарина с препаратами, влияющими на уровень тромбоцитов и первичный гемостаз, в т.ч. с ацетилсалициловой кислотой и другими НПВС (за исключением селективных ингибиторов ЦОГ-2), клопидогрелом, тиклопидином, дипиридамолом, антибиотиками группы пенициллина в высоких дозах, повышается риск развития тяжелых кровотечений.

При одновременном назначении анаболические стероиды, азапропазон, эритромицин и некоторые цефалоспорины усиливают эффект варфарина, снижая витамин К-зависимый синтез факторов свертывания крови.

При одновременном назначении со слабительными средствами усиливается действие варфарина.

При одновременном назначении варфарин усиливает действие пероральных гипогликемических препаратов - производных сульфонилмочевины.

Усиление действия варфарина наблюдается при его совместном применении с аллопуринолом, амиодароном, азапропазоном, азитромицином, интерферонами альфа и бета, безафибратом, витаминами А и Е, гемфиброзилом, грепафлоксацином, декстропропоксифеном, тирозином, дигоксином, дисульфирамом, зафирлукастом, индометацином, ифосфамидом, итраконазолом, карбоксиуридином, кетоконазолом, кларитромицином, клофибратом, кодеином, ловастатином, метолазоном, метотрексатом, метронидазолом, миконазолом (в т. ч. в форме геля для полости рта), налидиксовой кислотой, норфлоксацином, офлоксацином, омепразолом, оксифенбутазоном, парацетамолом (особенно после 1-2 недель постоянного приема), пироксикамом, прогуанидом, пропафеноном,

пропранололом, противогриппозной вакциной, рокситромицином, симвастатином, сульфафуразолом, сульфаметизолом, сульфаметоксазолом-триметопримом, сульфафеназолом, сульфинпиразоном, сульфофенуром, сулиндаком, стероидными гормонами (анаболические и/или андрогенные), тамоксифеном, тегафуром, тетрациклинами, тиениловой кислотой, трастузумабом, троглитазоном, фенилбутазоном, фенофибратом, флуконазолом, фторурацилом, флутамидом, флувастатином, хинином, хинидином, хлоралгидратом, целекоксибом, цефамандолом, цефалексином, цефменоксимом, цефметазолом, цефоперазоном, цефуроксимом, циметидином, ципрофлоксацином, циклофосфамидом, эритромицином, этопозидом.

Ослабление действия варфарина наблюдается при совместном применении с азатиоприном, барбитуратами, вальпроевой кислотой, аскорбиновой кислотой, гризеофульвином, диклоксациллином, дизопирамидом, изониазидом, карбамазепином, клоксациллином, меркаптопурином, месалазином, митотаном, нафциллином, примидоном, рифампицином, рофекоксибом, спиронолактоном, тразодоном, фенобарбиталом, хлордиазепоксидом, хлорталидоном, циклоспорином.

Препараты некоторых лекарственных растений также могут как усиливать эффект варфарина: например, гинкго (Ginkgo biloba), чеснок (Allium sativum), дягиль лекарственный (Angelica sinensis), папайя (Carica papaya), шалфей (Saivia miltiorrhiza); так и уменьшать: например: женьшень (Panax ginseng), зверобой (Hypericum perforatum). Не рекомендуется одновременно назначать варфарин и любые препараты зверобоя, так как при использовании данной комбинации усиление действия варфарина может сохраняться в течение 2 недель после прекращения приема препаратов зверобоя. В случае назначения данной комбинации следует прекратить прием препаратов и проводить динамический контроль МНО. При отмене препаратов зверобоя возможно повышение МНО.

Следует учитывать, что употребление пищи, богатой калием, ослабляет действие варфарина. К пище, богатой калием, относятся следующие продукты: зелень амаранта, авокадо, капуста брокколи, брюссельская капуста, кочанная капуста, масло канола, лист шайо, лук, кориандр (кинза), огуречная кожура, цикорий, плоды киви, салат-латук, мята, зеленая горчица, оливковое масло, петрушка, горох, фисташки, красные морские водоросли, зелень шпината, весенний лук, соевые бобы, листья чая (но не напиток), зелень репы, кресс-салат.

Одновременно употребление тонизирующих напитков, содержащих хинин, усиливает действие варфарина.

Особые указания и меры предосторожности:

При назначении варфарина необходимо проводить динамический контроль МНО.

Целевое значение МНО для пероральной антикоагулянтной терапии в целях профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца составляет 2.5-3.0, в других случаях - 2.0-3.0.

При необходимости быстрого достижения терапевтического эффекта лечение следует начинать с введения гепарина; затем в течение 5-7 дней следует проводить комбинированную терапию гепарином и варфарином до тех пор, пока целевое значение МНО не будет сохраняться в течение 2 дней.

Во избежание некроза кожи пациентам с наследственной недостаточностью антитромбического протеина С или S следует до назначения варфарина вводить гепарин, начальная доза которого не должна превышать 4.5 мг. Введение гепарина должно продолжаться в течение 5-7 дней.

В случае индивидуальной резистентности к варфарину для достижения терапевтического эффекта необходимо от 5 до 20 начальных доз варфарина. Если прием взрфарина у таких пациентов неэффективен, следует исключать другие причины (такие как одновременный прием варфарина с другими лекарственными средствами, неадекватный пищевой рацион, лабораторные ошибки).

Следует с осторожностью назначать препарат лицам пожилого возраста, т.к. синтез факторов свертывания и печеночный метаболизм у таких больных снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина.

При назначении препарата пациентам с лихорадкой, гипертиреозом, декомпенсированной сердечной недостаточностью, алкоголизмом с сопутствующими поражениями печени, печеночной недостаточностью средней степени возможно усиление действия варфарина.

При назначении препарата пациентам с гипотиреозом эффективность варфарина может снижаться.

При назначении препарата пациентам с почечной недостаточностью, нефротическим синдромом следует учитывать, что при данных заболеваниях повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови. Это может приводить (в зависимости от сопутствующих заболеваний) как к усилению, так и к снижению эффекта.

Пациентам, получающим варфарин, в качестве обезболивающих препаратов следует назначать парацетамол или опиоидные анальгетики.

При необходимости использования препарата у детей рекомендуется измельчить таблетку до порошка.

При нарушениях функции почек

При тяжелых заболеваниях почек препарат противопоказан.

При нарушениях функции печени

При тяжелых заболеваниях печени и обтурационной желтухи препарат противопоказан.

Условия хранения:

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

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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