Варфарин Никомед



Код АТХ:

- B01AA03

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, круглые, двояковыпуклые, с крестообразной риской.

	1 таб.
варфарин натрия	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза - 50 мг, крахмал кукурузный - 34.6 мг, кальция гидрофосфата дигидрат - 32.2 мг, индигокармин - 6.4 мкг, повидон 30 - 1.0 мг, магния стеарат - 600 мкг.

50 шт. - флаконы пластиковые.
100 шт. - флаконы пластиковые.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антикоагулянт непрямого действия. Блокирует в печени синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови, а

именно - II, VII, IX и X. Концентрация этих компонентов в крови снижается, процесс свертывания крови замедляется.

Начало противосвертывающего действия наблюдается через 36-72 ч от начала применения препарата с развитием максимального эффекта на 5-7 день от начала применения. После прекращения приема препарата восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4-5 дней.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Препарат быстро абсорбируется из ЖКТ. Связывание с белками плазмы крови составляет 97-99%.

Метаболизм

Метаболизируется в печени. Варфарин представляет собой рацемическую смесь, причем R- и S-изомеры метаболизируются в печени различными путями. Каждый из изомеров преобразуется в 2 основных метаболита. Основным катализатором метаболизма для S-энантиомера варфарина является фермент CYP2C9, а для R-энантиомера варфарина CYP1A2 и CYP3A4. Левовращающий изомер варфарина (S-варфарин) обладает в 2-5 раз большей антикоагулянтной активностью, чем правовращающий изомер (R-энантиомер), однако $T_{1/2}$ последнего больше. Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2C9, включая аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3, могут иметь повышенную чувствительность к варфарину и повышенный риск развития кровотечений.

Выведение

Варфарин выводится из организма в виде неактивных метаболитов с желчью, которые реабсорбируются в ЖКТ и выделяются с мочой. $T_{1/2}$ составляет от 20 до 60 ч. Для R-энантиомера $T_{1/2}$ составляет от 37 до 89 ч, а для S-энантиомера - от 21 до 43 ч.

Показания к применению:

— лечение и профилактика тромбозов и эмболии кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза, эмболии легочной артерии;

— вторичная профилактика инфаркта миокарда и 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, профилактика послеоперационных тромбозов.

Относится к болезням:

- Инсульт
- Миокардит
- Тромбоз
- Тромбоэмболия
- Фиброз

Противопоказания:

— острое кровотечение;

— тяжелые заболевания печени;

— тяжелые заболевания почек;

— острый ДВС-синдром;

— дефицит белков С и S;

— тромбоцитопения;

— пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, с тяжелыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной артериальной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепным кровоизлиянием;

— беременность (I триместр и последние 4 недели);

— установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Варфарин назначается 1 раз/сут в одно и то же время. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению.

Перед началом терапии определяют МНО. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель.

Продолжительность лечения зависит от клинического состояния пациента; лечение можно отменять сразу.

Начальная доза для пациентов, которые ранее не применяли варфарин, составляет 5 мг/сут (2 таб.) в течение первых 4-х дней. На 5-й день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2.5-7.5 мг/сут (1-3 таб.).

Для пациентов, которые ранее применяли варфарин, рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем.

Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий, дилатационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2.5 до 3.5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром инфаркте миокарда.

Данные о применении варфарина у **детей** ограничены. Начальная доза обычно составляет 0.2 мг/кг/сут при нормальной функции печени и 0.1 мг/кг/сут при нарушении функции печени. Поддерживающая доза подбирается в соответствии с показателями МНО. Рекомендуемые уровни МНО такие же, как и у взрослых. Решение о назначении варфарина у детей должен принимать опытный специалист. Лечение следует проводить под наблюдением опытного специалиста - педиатра. Дозы подбираются в соответствии с приведенной ниже таблицей.

День 1	При МНО от 1 до 1.3 ударная доза составляет 0.2 мг/кг массы тела
Дни со 2-го по 4-й при значении МНО	**Действия**
от 1 до 1.3	Повторить ударную дозу
от 1.4 до 1.9	50% от ударной дозы
от 2 до 3	50% от ударной дозы
от 3.1 до 3.5	25% от ударной дозы
> 3.5	Прекратить введение препарата до достижения МНО <3.5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50% от предыдущей.
Поддерживающая терапия 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 до 3	Без изменений
от 3.1 до 3.5	Снизить дозу на 10%
> 3.5	Прекратить введение препарата до достижения МНО <3.5, затем возобновить лечение дозой на 20% меньшей, чем предыдущая.

Не существует специальных рекомендаций по приему варфарина у **пациентов пожилого возраста**. Однако пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку они имеют более высокий риск развития побочных эффектов.

Нарушение функций печени увеличивает чувствительность к варфарину, поскольку печень продуцирует факторы свертывания крови, а также метаболизирует варфарин. У этой группы пациентов необходимо тщательное мониторирование показателей МНО.

Пациенты с почечной недостаточностью не нуждаются в каких-либо специальных рекомендациях по подбору дозы варфарина. Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе, не нуждаются в дополнительном увеличении дозы варфарина.

Пре-, пери- и постоперационная антикоагулянтная терапия проводится как указано ниже. Определить МНО за неделю до назначенной операции. Прекратить прием варфарина за 1-5 дней до операции. В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики п/к вводят низкомолекулярный гепарин. Длительность паузы в приеме варфарина зависит от МНО. Прием варфарина прекращают:

— за 5 дней до операции при МНО > 4;

— за 3 дня до операции при МНО от 3 до 4;

— за 2 дня до операции при МНО от 2 до 3.

Следует определить МНО вечером перед операцией и ввести 0.5-1 мг витамина K_1 перорально или в/в, при МНО> 1.8.

Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции. Следует продолжать п/к введение низкомолекулярного гепарина в течение 5-7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина.

Продолжить прием варфарина с обычной поддерживающей дозы в тот же день вечером после небольших операций, и в день, когда пациент начинает получать энтеральное питание после крупных операций.

Побочное действие:

Очень часто (>1/10) - кровоточивость.

Часто (>1/100, <1/10) - повышение чувствительности к варфарину после длительного применения.

Нечасто (>1/1000, <1/100) - анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея.

Редко (>1/10 000, <1/1000) - эозинофилия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уролитиаз, тубулярный некроз.

В течение года кровотечения наблюдаются примерно в 8% случаев среди пациентов получающих варфарин. Из них 1.0% классифицируется как тяжелые (внутричерепные, ретроперитониальные), приводящие к госпитализации или переливанию крови, и 0.25% как фатальные. Наиболее частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния - нелеченная или неконтролируемая гипертензия. Вероятность кровотечения повышается, если МНО значительно выше целевого уровня. Если кровотечение началось при МНО, находящемся в пределах целевого уровня, значит существуют другие сопутствующие условия, которые должны быть исследованы.

Независимыми факторами риска развития серьезных кровотечений при лечении варфарином являются: пожилой возраст, высокая интенсивность сопутствующей антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, наличие в анамнезе инсультов и желудочно-кишечных кровотечений. Риск кровотечений увеличен у пациентов с полиморфизмом гена CYP2C9.

Со стороны пищеварительной системы: рвота, тошнота, диарея.

Со стороны кожных покровов: кумариновый некроз - редкое осложнение при лечении варфарином. Некроз обычно начинается с опухания и потемнения кожи нижних конечностей и ягодиц или (реже) в других местах. Позднее поражения становятся некротическими. В 90% случаев некроз развивается у женщин. Поражения наблюдаются с 3-го по 10-й день применения препарата, и этиология предполагает недостаточность антитромботического протеина С или S. Врожденная недостаточность этих протеинов может быть причиной осложнений, поэтому прием варфарина должен начинаться одновременно с введением гепарина и малыми начальными дозами препарата. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекращают и продолжают введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

Ладонно-подошвенный синдром - очень редкое осложнение при терапии варфарином, его развитие характерно среди мужчин с атеросклеротическими заболеваниями. Предположительно варфарин вызывает геморрагии атероматозных бляшек, приводящие к микроэмболиям. Встречаются симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошвы стоп, сопровождающиеся жгучими болями.

После прекращения приема варфарина указанные симптомы постепенно исчезают.

Прочие: реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся в виде кожной сыпи, и характеризующиеся обратимым повышением концентрации ферментов печени, холестатическим гепатитом, васкулитом, приапизмом, обратимой алопецией и кальцификацией трахеи.

Передозировка:

Симптомы: показатель эффективности лечения находится на границе развития кровотечений, поэтому у пациента могут быть незначительные кровотечения (в т.ч. микрогематурия, кровоточивость десен).

Лечение: в легких случаях достаточно снизить дозу препарата или прекратить лечение на короткий срок. При незначительных кровотечениях достаточно прекратить прием препарата до достижения МНО целевого уровня. В случае развития тяжелого кровотечения рекомендуется в/в введение витамина К, концентрата факторов свертывания или свежезамороженной плазмы, прием активированного угля внутрь.

Если пероральные антикоагулянты показаны к назначению в дальнейшем, необходимо избегать больших доз витамина К, поскольку резистентность к варфарину развивается в течение 2 недель.

Схемы лечения при передозировке препарата

В случае незначительного кровотечения	
Уровень МНО	**Рекомендации**
< 5	Пропустить следующую дозу варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО.
от 5 до 9	Пропустить 1-2 дозы варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО. Либо пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К в дозах 1-2.5 мг внутрь.
> 9	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К в дозах 3-5 мг внутрь.
Показана отмена препарата	
Уровень МНО	**Рекомендации**
от 5 до 9 - планируется операция	Прекратить прием варфарина и назначить витамин К в дозах 2-4 мг внутрь (за 24 ч до планируемой операции).
> 20 или сильное кровотечение	Назначить витамин К в дозах 10 мг путем медленной в/в инфузии. Переливание концентратов факторов протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. При необходимости следует повторно вводить витамин К каждые 12 ч.

После проведения лечения необходимо длительное наблюдение за пациентом, учитывая то, что $T_{1/2}$ варфарина составляет 20-60 ч.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение препарата в I триместре беременности (использование варфарина не рекомендуется в оставшиеся сроки беременности, кроме случаев крайней необходимости) и в течение последних 4 недель.

Варфарин быстро проникает через плацентарный барьер, оказывает тератогенное действие на плод (назальная гипоплазия и хондродисплазия, атрофия зрительного нерва, катаракта, ведущая к полной слепоте, задержка умственного и физического развития, микроцефалия) на 6-12 неделе беременности. Препарат может вызывать кровоточивость в конце беременности и во время родов.

Варфарин выделяется с грудным молоком в неизмеряемых количествах и не влияет на свертывающую активность крови вскармливаемого ребенка. Следовательно, препарат можно применять в период лактации (грудного вскармливания).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Не рекомендуется начинать или прекращать прием других лекарственных средств, изменять дозы принимаемых препаратов без консультации с лечащим врачом.

При одновременном назначении необходимо также учитывать эффекты от прекращения индуцирования и/или ингибирования действия варфарина другими лекарственными средствами.

Риск развития тяжелых кровотечений повышается при одновременном приеме варфарина с препаратами, влияющими на уровень тромбоцитов и первичный гемостаз: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол, большинство НПВС (за исключением ингибиторов ЦОГ-2), антибиотики группы пенициллина в больших дозах.

Также следует избегать сочетанного применения варфарина с препаратами, обладающими выраженным ингибирующим действием на изоферменты системы цитохрома Р450 (в т.ч. циметидин, хлорамфеникол), при приеме

которых в течение нескольких дней увеличивается опасность кровотечения. В подобных случаях циметидин можно заменить, например, ранитидином или фамотидином.

Эффект варфарина может усиливаться при одновременном применении со следующими лекарственными препаратами: ацетилсалициловая кислота, аллопуринол, амиодарон, азапропазон, азитромицин, альфа- и бета-интерферон, амитриптилин, безафибрат, витамин А, витамин Е, глибенкламид, глюкагон, гемфиброзил, гепарин, грепафлоксацин, даназол, декстропропоксифен, диазоксид, дигоксин, дизопирамид, дисульфирам, зафирлукаст, индометацин, ифосфамид, итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, клофибрат, кодеин, левамизол, ловастатин, метолазон, метотрексат, метронидазол, миконазол (в т.ч. в форме геля для полости рта), налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, омепразол, оксифенбутазон, парацетамол (особенно после 1-2 недель постоянного приема), пароксетин, пироксикам, прогуанил, пропафенон, пропранолол, противогриппозная вакцина, рокситромицин, сертралин, симвастатин, сульфафуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол/триметоприм, сульфафеназол, сульфинпиразон, сулиндак, стероидные гормоны (анаболические и/или андрогенные), тамоксифен, тегафур, тестостерон, тетрациклины, тиениловая кислота, толметин, трастузумаб, троглитазон, фенитоин, фенилбутазон, фенофибрат, фепразон, флуконазол, флуоксетин, фторурацил, флувастатин, флувоксамин, флутамид, хинин, хинидин, хлоралгидрат, хлорамфеникол, целекоксиб, цефамандол, цефалексин, цефменоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим, циметидин, ципрофлоксацин, циклофосфамид, эритромицин, этопозид, этанол.

Препараты некоторых лекарственных растений (официнальных или неофицинальных) также могут как усиливать эффект варфарина: например, гинкго (Ginkgo biloba), чеснок (Allium sativum), дягиль лекарственный (Angelica sinensis), папайя (Carica papaya), шалфей (Salvia miltiorrhiza); так и уменьшать: например, женьшень (Panax ginseng), зверобой (Hypericum perforatum).

Нельзя одновременно принимать варфарин и любые препараты зверобоя, при этом следует учитывать, что эффект индуцирования действия варфарина может сохраняться в течение еще 2 недель после прекращения приема препаратов зверобоя. В том случае, если пациент принимает препараты зверобоя, следует измерить МНО и прекратить прием. Мониторирование МНО должно быть тщательным, т.к. его уровень может повыситься при отмене зверобоя. После этого можно назначать варфарин.

Также усиливать действие варфарина может хинин, содержащийся в тонизирующих напитках.

Варфарин может усиливать действие пероральных гипогликемических средств производных сульфонилмочевины.

Эффект варфарина может ослабляться при одновременном применении с азатиоприном, аминоглутетимидом, барбитуратами, вальпроевой кислотой, витамином С, витамином К, глутетимидом, гризеофульвином, диклоксациллином, дизопирамидом, карбамазепином, колестирамином, коэнзимом Q_{10}, меркаптопурином, месалазином, миансерином, митотаном, нафциллином, примидоном, ретиноидами, ритонавиром, рифампицином, рофекоксибом, спиронолактоном, сукральфатом, тразодоном, феназоном, хлордиазепоксидом, хлорталидоном, циклоспорином.

Применение диуретиков в случае выраженного гиповолемического действия может привести к увеличению концентрации факторов свертываемости, что уменьшает действие антикоагулянтов.

В случае сочетанного применения варфарина с другими препаратами, указанными в приведенном ниже списке, необходимо проводить контроль МНО в начале и в конце лечения, и, по возможности, через 2-3 недели от начала терапии.

Пища, богатая витамином К, ослабляет действие варфарина; уменьшение абсорбции витамина К, вызванное диареей или приемом слабительных средств, потенцирует действие варфарина. Больше всего витамина К содержится в зеленых овощах, поэтому при лечении варфарином, следует с осторожностью употреблять в пищу 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 чай-напиток), зелень репы, кресс-салат.

Особые указания и меры предосторожности:

Обязательным условием терапии варфарином является строгое соблюдение пациентом приема назначенной дозы препарата. Пациенты, страдающие алкоголизмом, а также пациенты с деменцией, могут быть неспособны соблюдать предписанный режим приема варфарина.

Лихорадка, гипертиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени, могут усиливать действие варфарина.

При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен.

В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая, в зависимости от сопутствующих заболеваний, может приводить как усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной печеночной недостаточности эффект варфарина усиливается. Во всех вышеперечисленных состояниях следует проводить тщательное мониторирование МНО.

Пациентам, получающим варфарин, в качестве обезболивающих препаратов рекомендуется назначать парацетамол, трамадол или опиаты.

Пациенты с мутацией гена, кодирующего фермент CYP2C9, имеют более длительный $T_{1/2}$ варфарина. Этим пациентам требуются более низкие дозы препарата, поскольку при приеме обычных терапевтических доз повышается риск кровотечений.

Не следует принимать варфарин пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента лактазы, нарушением всасывания глюкозы и галактозы.

В случае необходимости наступления быстрого антитромботического эффекта, рекомендуется начинать лечение 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 кумаринового некроза пациентам с наследственной недостаточностью антитромботического протеина С или S сначала должен быть введен гепарин. Сопутствующая начальная нагрузочная доза не должна превышать 5 мг. Введение гепарина должно продолжаться в течение 5-7 дней.

В случае индивидуальной резистентности к варфарину (встречается редко) для достижения терапевтического эффекта необходимо от 5 до 20 ударных доз варфарина. Если прием варфарина у таких пациентов неэффективен, следует установить другие возможные причины: одновременный прием варфарина с другими лекарственными средствами, неадекватный пищевой рацион, лабораторные ошибки.

Лечение пациентов пожилого возраста следует проводить с особыми предосторожностями, поскольку синтез факторов свертывания и печеночный метаболизм у таких пациентов снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина.

При нарушениях функции почек

Противопоказано назначение при тяжелых заболеваниях почек.

Пациенты с почечной недостаточностью не нуждаются в каких-либо специальных рекомендациях по подбору дозы варфарина. Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе, не нуждаются в дополнительном увеличении дозы варфарина.

При нарушениях функции печени

Противопоказано назначение при тяжелых заболеваниях печени.

Нарушение функций печени увеличивает чувствительность к варфарину, поскольку печень продуцирует факторы свертывания крови, а также метаболизирует варфарин. У этой группы пациентов необходимо тщательное мониторирование показателей МНО.

Применение в пожилом возрасте

Не существует специальных рекомендаций по приему варфарина у **пациентов пожилого возраста**. Однако пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку они имеют более высокий риск развития побочных эффектов.

Применение в детском возрасте

Данные о применении варфарина у **детей** ограничены. Начальная доза обычно составляет 0.2 мг/кг/сут при нормальной функции печени и 0.1 мг/кг/сут при нарушении функции печени. Поддерживающая доза подбирается в соответствии с показателями МНО. Рекомендуемые уровни МНО такие же, как и у взрослых. Решение о назначении варфарина у детей должен принимать опытный специалист. Лечение следует проводить под наблюдением опытного специалиста - педиатра.

Условия хранения:

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

Срок годности:

5 лет.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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