

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Клиническая фармакология варфарина

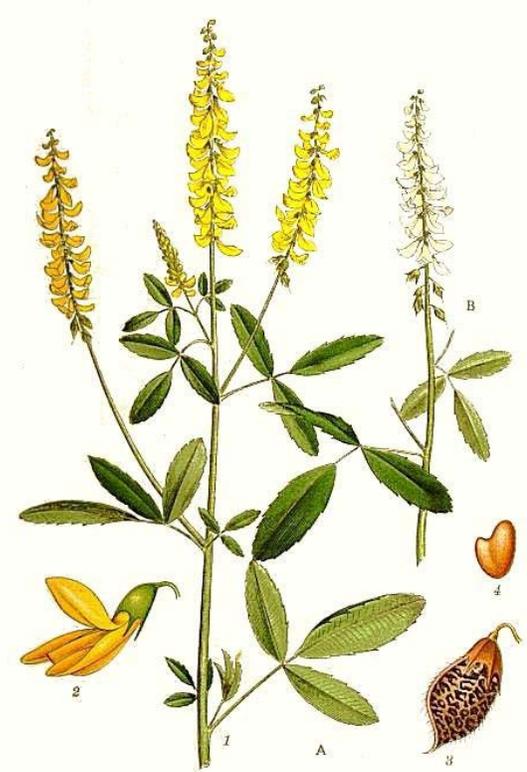
Д.м.н. Н.В.Изможерова

Екатеринбург
2020

1. Общая характеристика варфарина

1.1. Историческая справка

- В начале 1920-х гг. на северных территориях США и Канады возникла вспышка неизвестного заболевания у крупного рогатого скота. Таинственное заболевание получило название «геморрагический диатез»
- В 1921 г. ветеринар Фрэнк Шофилд связал случаи с потреблением заплесневелого силоса из донника (сладкого клевера)
- 1940-ые – К. Линк и коллеги синтезировали дикумарол
- В 1941 г. первое успешное применение дикумарола у нескольких пациентов, перенесших инфаркт миокарда
- В 1948 – создание варфарина – мощного антикоагулянта, первоначально зарегистрированного в США в качестве яда для крыс
- В 1954 г. варфарин одобрен для медицинского использования у людей
- В 1955 г. опубликованы первые результаты успешного клинического использования варфарина в кардиологии (первый известный пациент – 34-й президент США, Дуайт Эйзенхауэр, принимавший варфарин после перенесенного инфаркта миокарда)



1.2. Место варфарина в классификации

КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ГЕМОСТАЗ

1. Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)

2. Средства, влияющие на свертывание крови:

2.1. Понижающие свертывание крови (антикоагулянты)

2.2. Повышающие свертывание крови (гемостатики)

3. Средства, влияющие на фибринолиз:

3.1. фибринолитические (тромболитические средства)

3.2. Антифибринолитические средства (ингибиторы фибринолиза)

АНТИКОАГУЛЯНТЫ – ЛС, препятствующие тромбообразованию путем воздействия на плазменные факторы свертывания крови

В основном тормозят появление нитей фибрина и способствуют прекращению роста уже возникших тромбов, противодействуя влиянию тромбина на фибрин



- Нефракционированный гепарин (НФГ)
- Низкомолекулярный гепарин (НМГ)
- Фондапаринукс
- Бивалирудин
- Новые оральные антикоагулянты (НОАК): ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан*
- Монокумарины: **варфарин**, текарфарин
- Дикумарины: бисгидрокумарол
- Индандионы: фениндион (фенилин)

* не зарегистрирован в Российской Федерации

1.3. Фармакокинетика варфарина

- Быстро и почти полностью абсорбируется в желудке и тощей кишке. Очень высокая биодоступность (95%). На 97-99% обратимо связывается с альбумином плазмы крови
- Метаболизм варфарина происходит в печени путем гидроксилирования при участии изоферментов цитохрома P450 (2C9, 2C19, 2C8,3A4, 1A2). Основным катализатором метаболизма для S-энантиомера является фермент CYP2C9, а для R-энантиомера CYP1A2 и CYP3A4
- Выводится из организма с желчью в виде неактивных метаболитов, которые реабсорбируются в ЖКТ и выделяются с мочой. В неактивной форме выводится также с грудным молоком
- Период полувыведения составляет 20-60 часов

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

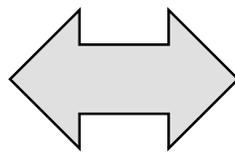
Транспортные системы лекарственных веществ

Связывание с белками плазмы крови составляет 97-99%

Лекарство



Переносчик



Комплекс
лекарство-переносчик

Фракция свободного
препарата = ЭФФЕКТ

Фракция связанного
препарата = ДЕПО

Чем **больше** степень связывания, тем **меньше** свободного препарата находится в плазме крови, тем меньше вызываемый им терапевтический эффект, так как связанный с белком-переносчиком препарат не может взаимодействовать с эффекторными системами, играя роль **депо**

Варфарин: 3% = несвязанная часть = активность
97% = связанная часть = депо

Варфарин аккумулируется и метаболизируется в печени



Метаболиты, образующиеся в печени, малоактивны или неактивны

Изображение с сайта:

<https://www.pngegg.com/ru/png-eihyx>

Генетический полиморфизм

Действие варфарина генетически детерминировано

Полиморфизм гена CYP2C19 ассоциирован с различной функциональной активностью фермента

Фармакогеномные алгоритмы дозирования этого препарата обычно включают тестирование на CYP2C9

Ген CYP2C9 является высокополиморфным, описано более 60 аллелей гена

- Аллель CYP2C9*1 - аллель дикого типа → нормальная активность фермента и **нормальный фенотип метаболизатора**
- Аллель CYP2C9*1 + 1 копия аллеля CYP2C9*2 (т.е. CYP2C9*1/*2) → **замедленный метаболизм S-варфарина**
- Гомозиготы CYP2C9*2 (CYP2C9*2/*2) или носители как минимум 1 копии CYP2C9*3 → **очень медленный метаболизм**

Генетический полиморфизм

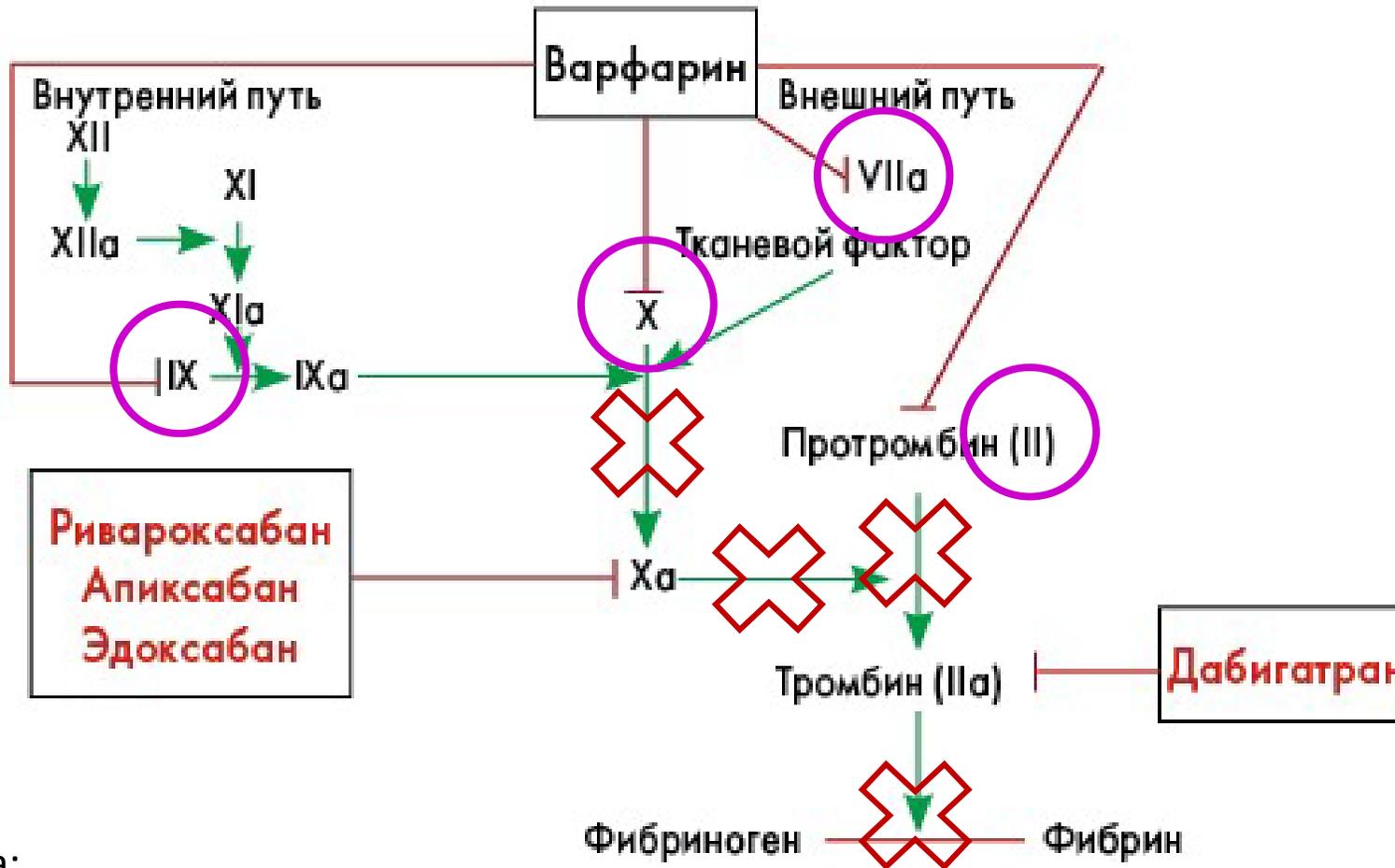
Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 приводит к снижению скорости биотрансформации варфарина и высокой его концентрации в плазме крови при низкой поддерживающей дозе (повышенная чувствительность к варфарину и повышенный риск развития кровотечений)

*В Российской популяции частота генотипов CYP2C19, соответствующих «медленным», составляет **20-35%**, что сопоставимо с европейскими этническими группами*

Использование стандартной схемы подбора дозы варфарина у носителей «медленных» аллельных вариантов CYP2C9* опасно развитием чрезмерной гипокоагуляции с высоким риском кровотечений, в том числе в начале терапии. Подбор дозы носит индивидуальный характер!

1.4. Фармакодинамика варфарина

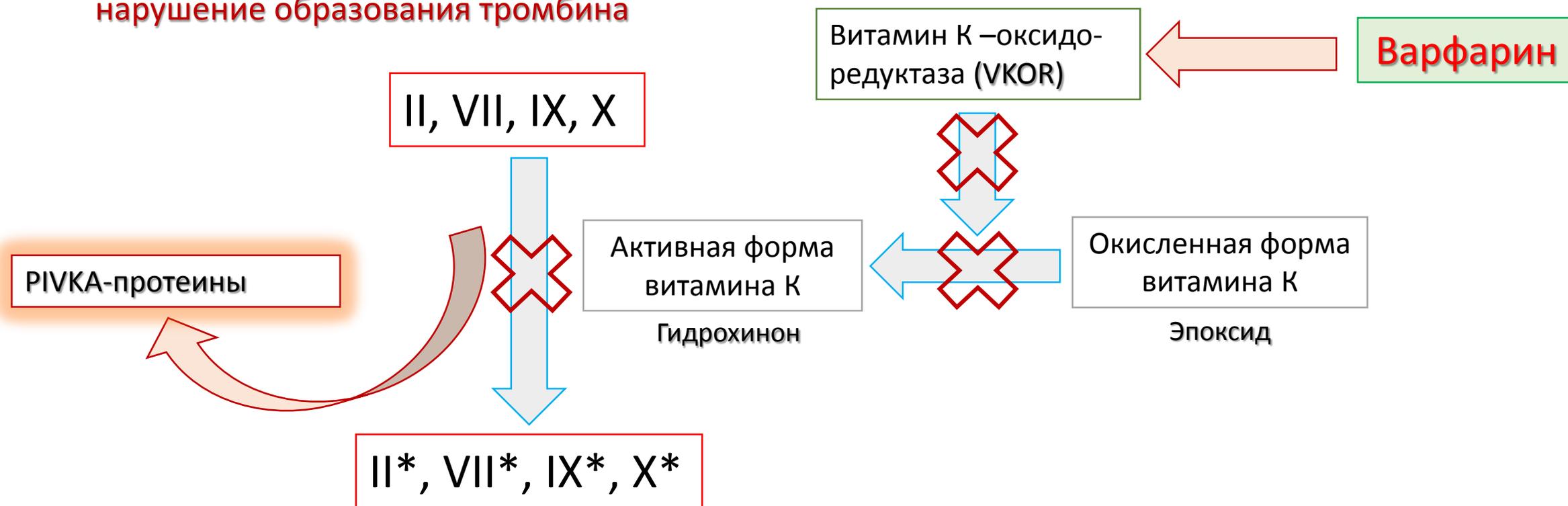
Механизм действия: варфарин угнетает фермент витамин К-оксидоредуктазу (VKOR, англ. Vitamin K epoxide Reductase), преобразующий витамин К в активную восстановленную форму, необходимую для карбоксилирования ряда факторов свёртывания крови, образующихся в печени (**II(протромбин), VII, IX, X**) и белков С и S (антикоагулянтное действие)



Изображение с сайта:

<http://health-ua.com/article/40765-tcelevye-spetsificheskie-antidoty-dlya-novyh-oralnyh-antikoagulyantov>

Активная форма витамина К участвует в заключительных стадиях синтеза факторов свертывания крови **II, VII, IX и X**, а также естественных антикоагулянтов **протеина С и S**. Нарушение активации витамина К сопровождается синтезом PIVKA-протеинов (Proteins, Induced in Vitamin K Absence = белков, образующихся при дефиците витамина К), являющихся неактивными факторами свёртывания, имеющими сниженное количество γ -карбоксиглутаминовой аминокислоты. Они обладают сниженной способностью к активации в Ca^{2+} – зависимых реакциях системы свертывания крови → **состояние гипокоагуляции, нарушение образования тромбина**



1.5. Показания к применению варфарина

Лечение и профилактика тромбозов и эмболии кровеносных сосудов:

1. острый и рецидивирующий венозный тромбоз, эмболия легочной артерии
2. преходящие ишемические атаки и инсульты
3. вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда
4. профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов
 - с фибрилляцией предсердий
 - с поражениями сердечных клапанов
 - с протезированными клапанами сердца
5. профилактика послеоперационных тромбозов

Упаковка варфарина



Варфарин Никомед

- Таблетка светло-голубого цвета
- Имеет крестообразную риску
- Доза: 2,5 мг варфарина
- В упаковке по 50 или по 100 шт.
- Производитель: Дания

Изображение с сайта:
https://www.rlsnet.ru/prep_index_id_40217.htm

Варфарекс

- Таблетка белого (1 мг), голубого (3 мг), светло-розового (5 мг) цвета
- Риска имеется у таблеток по 3 и 5 мг
- Доза: 1 мг, 3 мг или 5 мг варфарина
- В упаковке по 30 или по 100 шт.
- Производитель: Латвия



Приём препарата в одно и то же время!
Пациенту необходимо объяснить, что он должен сообщать о приёме варфарина при обращении к врачу любой специальности!

Изображение с сайта: <https://vivafarm.md/gematologiya-gemostaz/821743-Varfareks-5mg-N100-tab-Varfarin.html>

1.6. Противопоказания к применению варфарина

1. Установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата
2. Острое кровотечение
3. Беременность (I триместр и последние 4 недели беременности)
Варфарин – потенциальный тератоген, должен применяться лишь при абсолютных показаниях. Тератогенность носит дозозависимый характер (d>5 мг ассоциируется с повышенной частотой аномалий развития)
4. Тяжелые заболевания печени или почек
5. острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
6. дефицит белков C и S (риск некроза кожи в начале терапии)
7. тромбоцитопения
8. пациенты с высоким риском развития кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами
9. варикозное расширение вен пищевода
10. аневризма артерий

11. люмбальная пункция
12. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
13. тяжелые раны (включая операционные)
14. бактериальный эндокардит
15. злокачественная гипертензия
16. геморрагический инсульт, внутричерепное кровоизлияние

Если пациент не может соблюдать предписанный режим приёма препарата (неадекватное психическое состояние, деменция, алкоголизм) или не может регулярно проводить контроль МНО из-за соматической патологии (нарушение функции ходьбы, выраженная одышка при ходьбе и т.д.) или из-за социальных особенностей (отсутствие близких родственников, одинокое проживание) – **рассмотреть возможность альтернативной терапии!**

Обязательна запись в медицинской документации!

1.7. Побочные эффекты варфарина

Очень часто:

- Кровоточивость (в различных органах)

Часто:

- Рвота, тошнота, диарея
- Гиперчувствительность

Редко:

- Некроз кожи
- Сыпь, крапивница, зуд
- Синдром фиолетового пальца
- Повышение печеночных трансаминаз, желтуха

Очень редко:

- Мелена
- Холестериновая эмболия

- **Некроз кожи (варфариновый некроз)**

- тромбоз венул и капилляров подкожно-жировой клетчатки, развивается на 3-8 день от начала лечения (*снижение уровня антикоагулянта протейна С опережает снижение содержания витамин К-зависимых факторов свёртывания; риск повышен при дефиците протейнов С и S, высокой начальной дозе варфарина ($\geq 10\text{мг}$)*). Клинически выглядит как эритематозное пятно с четкими границами на бедрах, ягодицах, молочных железах или пальцах конечностей. В 90% случаев некроз развивается у женщин. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекращают и продолжают введение гепарина до заживления или рубцевания поражений

- **Синдром фиолетового пальца**

- редкое осложнение раннего лечения (обычно в пределах от 3 до 8 недель от начала). Возникает в результате мелких отложений холестерина в кровеносных сосудах кожи ног. Обычно страдает I палец стопы, при этом кожа приобретает голубовато-фиолетовый цвет, может отмечаться болезненность при пальпации. При возникновении и прогрессировании синдрома может потребоваться отмена варфарина

1.8. Межлекарственные взаимодействия варфарина

1. Фармакокинетические взаимодействия:

- Взаимодействия на этапе всасывания
- Взаимодействия на этапе распределения и связывания с белками плазмы
- Взаимодействия на этапе метаболизма

2. Фармакодинамические взаимодействия

3. Взаимодействие с пищей

1.8.1. Фармакокинетические взаимодействия

Взаимодействия на этапе всасывания

Сукральфат

Вероятность уменьшения абсорбции варфарина

Интервал между приёмом - 2 часа

Колестирамин

Снижение всасывания варфарина и влияние на энтерогепатическую циркуляцию

Интервал между приёмом 4-6 часов

Антациды

Интервал между приёмом - 2 часа

Варфарин

Азатиоприн

Снижение всасывания варфарина и повышение метаболизма варфарина

Снижение эффекта варфарина

1.8.1. Фармакокинетические взаимодействия

Взаимодействие на этапе распределения и связи с белками

Этакриновая кислота
Может усиливать эффект варфарина вследствие вытеснения варфарина из белковых связей

Фенилбутазон (системно)
Вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками; **снижение метаболизма варфарина**

Миконазол (ингибитор CYP2C9)
(в т.ч. в форме геля для полости рта)
Снижение собственного клиренса варфарина и повышение свободной фракции варфарина в плазме;
снижение метаболизма варфарина, опосредованного цитохромами P450

Варфарин

Избегать данную комбинацию!!!

Противоэпилептические средства (фосфенитоин, фенитоин)
Вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками,
повышение метаболизма варфарина

Ацетилсалициловая кислота
Вытеснение варфарина из альбуминов плазмы,
ограничение метаболизма варфарина

С осторожностью!!!

Увеличение риска кровотечений при одновременном приёме варфарина!

Лекарственные средства с объёмом распределения менее 0,2 л/кг

Аминогликозиды	Аспирин	Добутамин	Салициловая кислота
Карбапенемы	Буметамид	Ибупрофен	Фенилбутазон
Пенициллины	Вальпроевая кислота	Кетопрофен	Флурбипрофен
Цефалоспорины	Варфарин	Клофибрат	Фуросемид
	Гипотиазид	Напроксен	Хлорпропамид
	Диклофенак	Пироксикам	

Варфарин относится к ЛС с чрезвычайно малым V распределения ($<0,2$ л/кг m тела), что легко может способствовать передозировке

Связывание некоторых лекарственных веществ с альбуминами

Препарат	Свободная фракция, %	Препарат	Свободная фракция, %
Амитриптилин	4	Тиопентал натрия	13
Варфарин	3	Толбутамид	1
Дезипрамин	8	Фенилбутазон	1
Диазепам	1	Фенопрофен	1
Дигитоксин	10	Фенитоин	9
Доксициклин	7	Фуросемид	3
Имипрамин	4	Хинидин	11
Индометацин	3	Хлордиазепоксид	5
Клофибрат	10	Хлорпропамид	4
Сульфадиметоксин	10	Этакриновая кислота	10
Сульфинперазон	5		

Многие препараты связываются с белками плазмы на 90- 98 % (индометацин, варфарин, сульфадиметоксин) Если больной одновременно принимает другой препарат с высоким сродством к тем же белкам, то может произойти вытеснение первого препарата из комплекса с белком и увеличение его содержания в крови

Лекарственные вещества, взаимодействующие с различными участками сывороточного альбумина

Билирубин-связывающий участок	Варфарин-связывающий участок	Индол-связывающий участок
Альдостерон	Билигност	Диазепам
Бромсульфалеин	Бромсульфалеин	Ибупрофен
Варфарин	Варфарин	Индометацин
Гидрокортизон	Кортизол	Оксазепам
Дезоксикортикостерон	Клорфибрат	Производные пенициллина
Йодипамид	Производные гомопиримидазола	L-тироксин
Кортикостерон	Тестостерон	Хлордиазепоксид
Сульфаниламиды	Эндографин	Флубипрофен
Эстрадиол		

Сульфаметоксазол+триметоприм (Бисептол): вытеснение варфарина из сайтов связывания + снижение метаболизма варфарина (продолгование ПВ)

Верапамил (связывается с белками на 90%): с осторожностью с варфарином

Левотироксин вытесняет варфарин из связи с белками!

Лекарственные взаимодействия, связанные с конкуренцией из-за места связывания транспортных систем крови

Связанное ЛВ	Вытесняющее ЛВ	Результат взаимодействия
Билирубин	Сульфаниламиды Витамин К	Желтуха
Толбутамид	Салицилаты Фенилбутазон	Гипогликемия
Метотрексат	Салицилаты Сульфаниламиды	Агранулоцитоз
Тиопентал	Сульфаниламиды	Пролонгация наркоза
Варфарин	Салицилаты Клофибрат Фенофибрат	Геморрагии

1.8.1. Фармакокинетические взаимодействия

Взаимодействия на этапе метаболизма

- Варфарин и индукторы ферментов цитохрома P450
- Варфарин и ингибиторы ферментов цитохрома P450
- Варфарин и субстраты ферментов цитохрома P450

Некоторые индукторы и ингибиторы ферментов

Ингибиторы	Индукторы
Аллопуринол	Барбитураты
Индометацин	Диазепам
Итраконазол	Дифенин
Кетоконазол	Изониазид
Кортикостероиды	Карбамазепин
Тетрациклин	Кофеин
Хлорамфеникол	Рифампицин
Циметидин	Трициклические антидепрессанты
Ципрофлоксацин	Фенитоин
Эритромицин	Этанол

Варфарин и **индукторы** ферментов цитохрома P450

- Барбитураты (фенобарбитал)
- Противосудорожные средства: Карбамазепин (CYP3A4, CYP2C19 – R-варфарин), Фенитоин (+антиаритмик IB)
- Рифампицин (CYP2C9 – S-варфарин)
- Цитостатики: Аминоглутетимид
- Преднизолон (CYP3A4 – R-варфарин)
- Ритонавир (CYP1A2; CYP2C9; но инг. CYP3A4)
- Монтелукаст (CYP1A2)
- Этиловый спирт (хроническое употребление)
- Зверобой (CYP3A4, CYP1A2 – R-варфарин; CYP2C9 – S-варфарин)
- Женьшень
- Кофеин

Обычно концентрация в крови препарата индуктора не оказывает существенного влияния на степень индукции ферментов. Индукция печеночных ферментов - увеличение дозы варфарина, для достижения желаемого терапевтического эффекта

Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина → риск тромбоэмболических осложнений!

Ингибиторы изоферментов цитохрома P450

CYP2C9	Антибиотики: изониазид, метронидазол, сульфаметоксазол, триметоприм Антидепрессанты: флувоксамин, пароксетин, сертралин Антиаритмические ЛС: амиодарон Противогрибковые ЛС: флуконазол, миконазол
CYP2C19	Противоэпилептические: фелбамат Антидепрессанты: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин Противогрибковые ЛС: кетоконазол Антитромботические: тиклопидин Ингибиторы протонной помпы: лансопразол, омепразол
CYP3A4	Антибиотики: ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин, норфлоксацин Антидепрессанты: флувоксамин Антиаритмические ЛС: амиодарон Противогрибковые ЛС: флуконазол, итраконазол, кетоконазол Антагонисты кальциевых каналов: дилтиазем, верапамил Блокаторы H ₂ рецепторов: циметидин Противовирусные препараты, ингибиторы ВИЧ-протеаз: индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир Пищевые продукты: грейпфрутовый сок

Варфарин и **ингибиторы** ферментов цитохрома P450

Антибиотики:

Кларитромицин, эритромицин (CYP3A4; CYP1A2);
хлорамфеникол (CYP2C19); изониазид (CYP2C19; CYP1A2;
CYP3A4); норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин
(CYP3A4; CYP1A2); Бисептол; метронидазол

Противогрибковые: миконазол (**CYP2C9**), кетоконазол
(CYP3A4), флуконазол (**CYP2C9**; CYP2C19; CYP3A4),
итраконазол (CYP3A4)

Для развития феномена ингибирования достаточно достижение определенной концентрации препарата ингибитора (возможно при первом приеме). Угнетение печеночного метаболизма - снижение дозы варфарина

Повышение антикоагулянтного эффекта варфарина → риск кровотечений!

Варфарин и **ингибиторы** ферментов цитохрома P450

Антиаритмики:

Амиодарон (III) (CYP1A2; CYP3A4; **CYP2C9**)

*– риск взаимодействия может сохраняться до 3 месяцев
(продолжительный T1/2 амиодарона)*

Верапамил (CYP3A4; CYP1A2;+белки) (IV)

НПВС:

Индометацин (CYP2C19 + конкурентно CYP2C9+белки)

Диклофенак (**CYP2C9**; CYP3A4)

Антисекреторные:

Омепразол (**CYP2C19** – R-варфарин; CYP3A4; нет взаимодействия с S-варфарином)

Лансопразол (**CYP2C19**;))

Циметидин (CYP2C9; CYP2C19; CYP1A2)

Повышение антикоагулянтного эффекта варфарина → риск кровотечений!

Варфарин и **ингибиторы** ферментов цитохрома P450

Антидепрессанты:

Флуоксетин (**CYP2C19**; CYP3A4)

Флувоксамин (**CYP1A2**; **CYP2C19**; CYP2C9; CYP3A4)

Пароксетин (CYP2C9; CYP2C19)

Цитостатики:

Фторурацил (↓ синтеза CYP2C9)

Лефлуномид (**CYP2C9**)

Метотрексат (CYP1A2)+↓ синтеза прокоагуляционного фактора

Противоопухолевые:

Тамоксифен (**CYP2C9**)

Повышение антикоагулянтного эффекта варфарина → риск кровотечений!

Варфарин и **ингибиторы** ферментов цитохрома P450

Аллопуринол (CYP1A2)

Трамадол (CYP3A4)

Зафирлукаст (CYP2C9)

Дисульфирам (CYP2C9)

Алкоголь

- однократное употребление большого количества алкоголя

Клюква (CYP2C9)

Грейпфрутовый сок (CYP3A4)

Повышение антикоагулянтного эффекта варфарина → риск кровотечений!

Классификация лекарственных веществ по их способности взаимодействовать с цитохромом P450

Класс	Примеры	Результат взаимодействия
Необратимое взаимодействие	Астемизол, эритромицин, бензодиазепины, варфарин , сердечные гликозиды, цефалоспорины	Резкое снижение метаболизма препаратов в печени, повышение риска развития токсических осложнений
Обратимое взаимодействие	Вальпроевая кислота, кларитромицин, теофиллин, эстрогены	Возможно замедление метаболизма препаратов в печени, риск развития токсических осложнений невелик
Нет взаимодействия с цитохромом P450	Азитромицин, лизиноприл, соли лития	На уровне печени взаимодействия отсутствуют

Если больному одновременно назначается несколько лекарственных веществ, метаболизирующихся с участием цитохрома P450, то вероятность развития токсических осложнений лекарственной терапии возрастает пропорционально способности ЛВ взаимодействовать с цитохромом P450

Варфарин и **субстраты** ферментов цитохрома P450

Антиаритмики:

Лидокаин (IB) (CYP3A4)

Пропафенон (IC) (CYP3A4; CYP1A2)

Пропранолол (II) (CYP1A2; CYP2C19)

Дилтиазем (CYP3A4)(IV)

НПВС:

Целекоксиб (CYP2C9)

Парацетамол (CYP1A2; CYP3A4) (*приём в дозе >2 г в течение не менее 4 суток+ после окончания применения*)

Гиполипидемические:

Аторвастатин (CYP3A4); симвастатин (CYP3A4); Розувастатин (*слабый субстрат CYP3A4*)

Фенофибрат (**CYP2C9**; CYP2C19+белки)

Анальгетик: Трамадол (CYP3A4)

Цитостатик: Циклофосфамид (CYP2C19 + ↓синтеза факторов свёртывания в печени)

Повышение антикоагулянтного эффекта варфарина → риск кровотечений!

1.8.2. Фармакодинамические взаимодействия

Антиагреганты + варфарин = синергизм, суммация эффекта (непрямое ФДВ) → **риск кровотечений!**

Абциксимаб

Тирофибан

Тиклопидин

Дипиридамол

Ацетилсалициловая кислота

Клопидогрел (не на уровне метаболизма)

+Физиологическое взаимодействие: ЖКК

Влияние ЛВ на факторы свёртывания

Диуретики (выраженная гиповолемия →
↑ концентрации факторов свёртывания →
↓ антикоагулянтного действия варфарина)

Хинидин (IA) - ↓ синтеза факторов свёртывания крови
Цефалоспорины – подавление синтеза витамин К-
зависимых факторов свёртывания
Метотрексат - ↓ синтеза прокоагулянтных факторов
Тонизирующие напитки, содержащие хинин - ↓ синтеза
в печени прокоагулянтных факторов
↑ антикоагулянтного действия варфарина

Микрофлора синтезирует витамин К – антагонистическое действие

Тетрациклин – подавление кишечной микрофлоры → ↓ синтеза

витамина К → ↓ ПТИ-требуется ↓ дозы варфарина

Варфарин ↔ Викасол = антагонистическое действие

1.8.2. Взаимодействие с пищей

Продукты, содержащие витамин К

Брокколи	Люцерна
Брюссельская капуста	Орехи (особенно грецкие)
Зеленые овощи (шпинат, салат и др.)	Печень
Зеленый чай	Растительные масла
Кабачок	Соя
Кресс-салат	Цветная капуста

Пищевые продукты, содержащие витамин К, являются антагонистами варфарина

Пациентам необходимо объяснить, что не нужно отказываться или избегать продуктов с высоким содержанием витамина К, т.к. питание должно быть полноценным. Наиболее важно при приёме варфарина продолжать привычную диету, не внося серьёзных изменений, особенно при подборе и титрации дозы. Следует избегать значительного изменения рациона питания, например, в зависимости от сезона

Содержание витамина К в продуктах

Продукт	Витамин К*	Продукт	Витамин К*
Шпинат	4,5	Соевые бобы	0,2
Горошек зеленый	0,3	Печень говяжья	0,15
Телятина	0,15	Морковь, петрушка	0,1
Земляника	0,12	Лук репчатый	0,17
Говядина	0,1	Шиповник	0,08
Картофель	0,08	Кукуруза	0,04
Капуста цветная	0,06	Сыр	0,035
Яйцо куриное	0,02	Сливочное масло	0,03
Томаты	0,4	Молоко коровье	0,002

*мг/100г продукта

Значительное количество витамина содержится в бобовых, майонезе (за счёт растительных масел)

Отпуск из аптек

Варфарин отпускается из аптек по рецепту

Rp.: Tabl. Warfarini 0,0025

D.t.d. N. 50

S. Принимать внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки, в одно и то же время.
Под контролем МНО 1 раз в 4 недели (МНО=2,0-3,0)

Спасибо за внимание!

2. Контроль эффективности и безопасности. Схемы титрации варфарина

Контроль эффективности и безопасности при применении варфарина

- Протромбиновый тест (протромбиновое время (ПВ) или протромбиновый индекс (ПТИ)) – лабораторные показатели, определяемые для оценки внешнего пути свёртывания крови
- ПВ — это время образования сгустка после добавления в плазму тканевого фактора (реагент получают из тканей животных)
- Скорость коагуляции крови по внешнему пути сильно зависит от концентрации VII фактора свертывания крови
 - VII фактор — белок с короткой продолжительностью жизни, для синтеза которого необходим витамин К
- ПВ позволяет оценить активность факторов свёртывания I, II, V, VII и X

ПВ может быть удлинено в результате:

- дефицита витамина К, возникающего при применении варфарина
- при синдроме мальабсорбции,
- при недостаточной бактериальной колонизации кишечника (например, у новорождённых)
- при заболеваниях печени (нарушение белково-синтетической функции)
- при повышенном потреблении фактора VII (ДВС-синдром)

Контроль эффективности и безопасности при применении варфарина

Для стандартизации результатов определения ПВ в 1983 году ВОЗ рекомендовано использовать **международное нормализованное отношение** (МНО; International Normalized Ratio), которое учитывает влияние используемого тромбопластина на величину ПВ, а для характеристики активности различных тромбопластинов применяется **международный индекс чувствительности** (МИЧ; International Sensivity Index)

$$\text{МНО} = \left[\frac{\text{ПВ пациента в секундах}}{\text{Нормальное ПВ в секундах}} \right] \text{МИЧ}$$

ПВ = протромбиновое время = 10-14 секунд

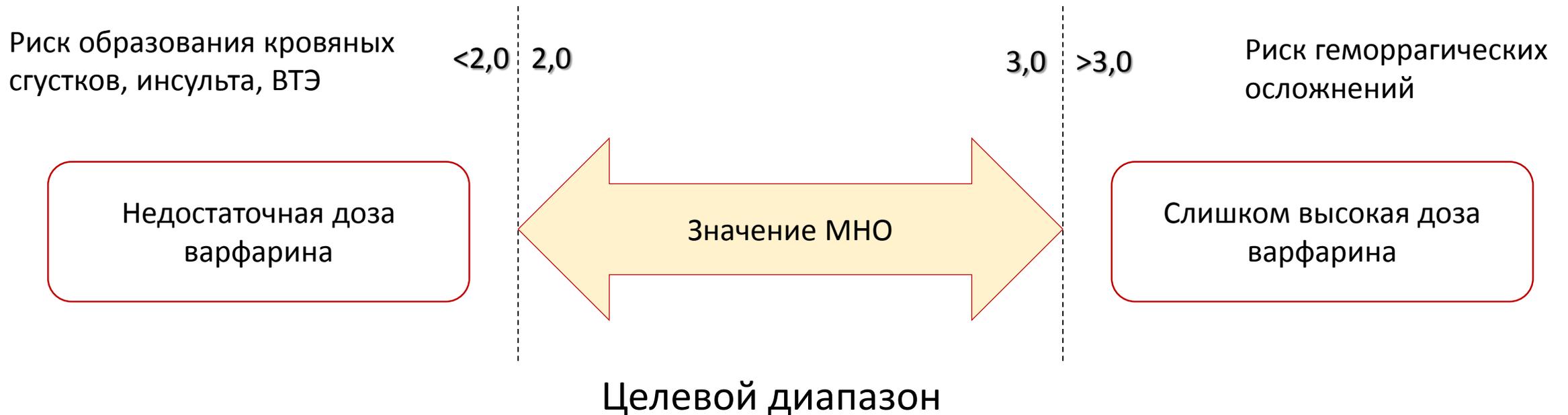
МНО = международное нормализованное отношение = 0,8-1,3

МИЧ = международный индекс чувствительности используемого тромбопластина (указан в прилагаемом паспорте к реагенту). *Значения МИЧ используемых тромбопластинов во всем мире колеблются от 1 до 3*

Контроль эффективности и безопасности при применении варфарина

МНО – математическая коррекция, при помощи которой производится стандартизация ПВ, что позволяет сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях

Однако оценку эффективности и безопасности лечения варфарином пациенту желательно проводить в одной и той же лаборатории!



CoaguChek (Roche, Швейцария) – экспресс контроль МНО

Прибор портативен, прост в применении

Прибор имеет:

- кнопку памяти, позволяющую сохранить до 300 результатов
- Инфракрасный порт для передачи данных на компьютер

Использование системы самоконтроля эффективности и безопасности антикоагуляционной терапии варфарином (коагулометров) приводит к снижению числа тромбозных осложнений на 50%, больших кровотечений – на 13% и уменьшает общую смертность на 36%



Garcia-Alamino et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation.
Cochrane Database Syst Rev. 2010

Изображение с сайта:

<https://sc-diabeton.ru/store/laboratornaya-tehnika/000000928-portativniy-koagulometr-coagu-chek-xs.html>

Показатель TTR (Time in Therapeutic Range)

Время нахождения МНО в границах целевого диапазона (TTR) должно составлять не менее 65% (а предпочтительней - более 70%) от общего времени приема препарата

Влияние на смерть было неоднородным в зависимости от TTR ($P = 0,07$; $I^2 = 69,9\%$), несущественным в центрах с TTR $\geq 65\%$ (RR = 0,97; CI 0,87 до 1,09) и значимым в центрах с TTR $< 65\%$ (OR = 0,85; ДИ 0,76–0,93)

Gómez-Outes A. et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. Thrombosis. 2013

В исследованиях SPORTIF III и IV было показано, что TTR менее 60% относительный риск (ОР) мозгового инсульта (МИ) составляет 2,12; инфаркта миокарда (ИМ) – 1,29; смертности – 4,3; крупных кровотечений – 3,67; при величине TTR 60-75% величины ОР по перечисленным позициям снижаются до 1,42 (МИ); 0,97 (ИМ); 1,61 (кровотечения) и 1,67 (смертность). При нахождении МНО в целевом диапазоне более 75% времени ОР событий составляет 0,96 (МИ); 0,7 (ИМ); 1,47 (кровотечения); 1,72 (смертность)

White HD et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. Arch Intern Med. 2007;167(3):239-45

TTR > 65-70% = безопасный + эффективный антикоагулянтный эффект, обеспечивающий профилактику тромботических и тромбоэмболических осложнений, снижение смертности

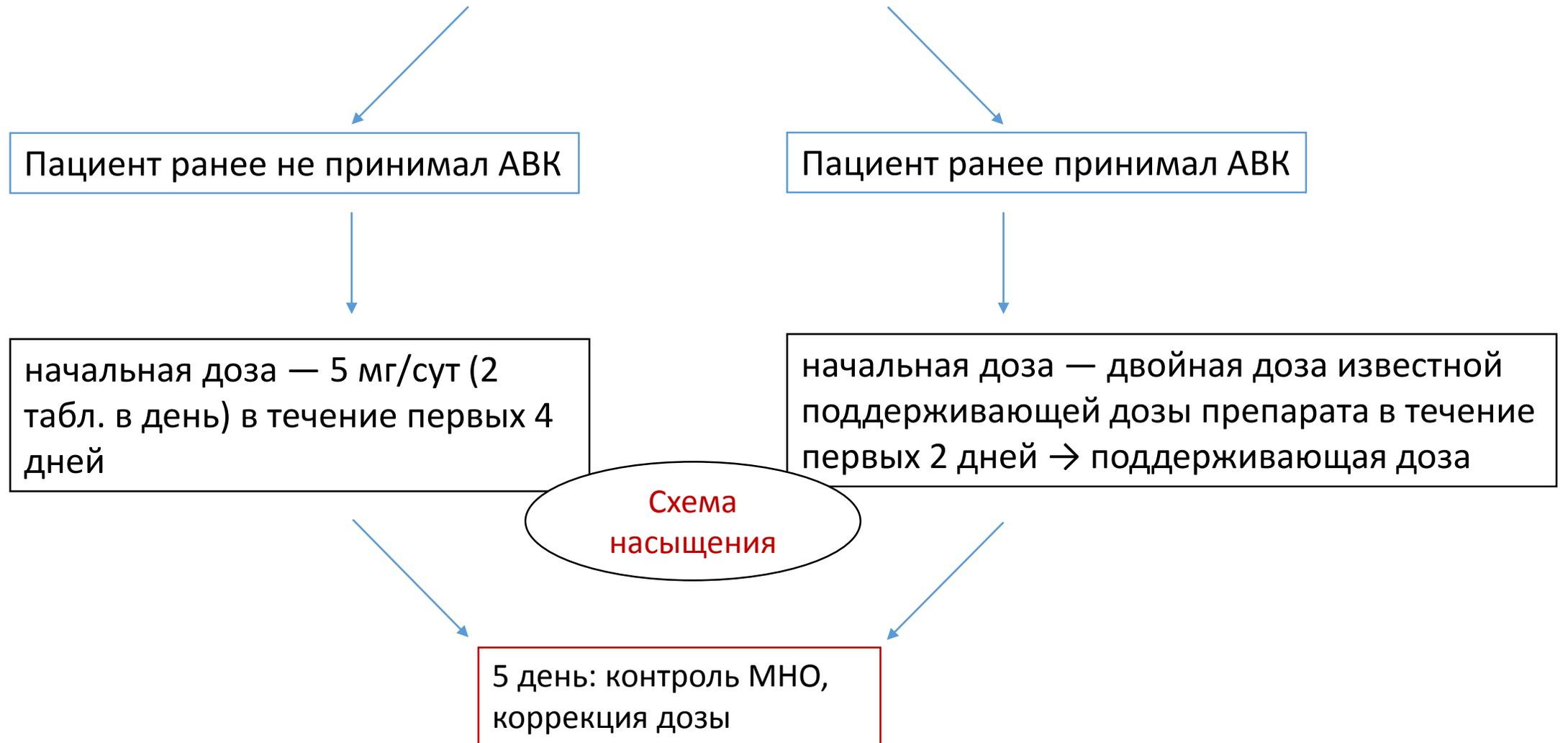
Вероятность поддержания МНО в целевом диапазоне: шкала **SAMe-TT2R2**

Акроним	Факторы риска	Баллы
S (Sex)	Женский пол	1
A (Age)	Возраст моложе 60 лет	1
Me (Medical history)	Сопутствующие заболевания Более 2 из следующих: гипертония, диабет, ИБС/инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, застойная сердечная недостаточность, перенесенный инсульт, заболевания лёгких, заболевания печени или почек	1
T (Treatment)	Препараты, взаимодействующие с варфарином (например, амиодарон)	1
T (Tobacco use)	Курение в настоящий момент или в течение предшествующих 2 лет	2
R (Race)	Не европеоидная раса	2
Максимальное число баллов		8

0-1 балл: Контроль скорее будет успешен → можно назначать

2 балла и более: Контроль скорее будет неуспешен → НОАК/дополнительные действия

Пациенту показано применение варфарина



поддерживающая доза препарата — 2,5–7,5 мг/сут (1–3 таблетки в сутки)

Модернизированный алгоритм подбора дозы варфарина (таблетки по 2,5 мг)

Первые 2-3 дня – 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина		
3-4-й день	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 1,5-2,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня
	МНО > 2,0	Пропустить 1-2 приёма варфарина. Возобновить приём при МНО 2,0-2,5 в дозе 1 табл. Контроль МНО через 1-2 дня
	МНО > 3,0	Пропустить 2 приёма варфарина. Возобновить приём при МНО 2,0-2,5 в дозе 1/2 табл. Контроль МНО через 1-2 дня
5-6-й день	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 2,0-2,5	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 2,5-3,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. Контроль МНО через 2 дня
	МНО > 3,0	Пропустить 1-2 приёма варфарина. Возобновить приём при МНО 2,0-2,5 в дозе 1 табл. Контроль МНО через 1-2 дня

Модернизированный алгоритм подбора дозы варфарина (таблетки по 2,5 мг)

Первые 2-3 дня – 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина		
7-8-й день	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 2,0-3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня
	МНО > 3,0	Пропустить 1-2 приёма варфарина. Возобновить приём при МНО 2,0-2,5, уменьшив дозу на ½ табл. Контроль МНО через 1-2 дня
Дальнейшее МНО 1 раз в 2-3 дня с использованием алгоритма 7-8-го дня		

Доза варфарина считается подобранной при получении двух близких последовательных значений МНО в целевой диапозоне

Дополнения к алгоритму подбора дозы варфарина

Меньшие стартовые дозы (2,5-3,75 мг) рекомендуются больным:

- Старше 75 лет
- Имеющим низкую массу тела
- ХСН
- Почечную недостаточность
- В раннем послеоперационном периоде
- При исходном нарушении функции печени
- При совместном приёме амиодарона*

*При оценке значимости амиодарона необходимо учитывать любой способ его приёма (как пероральный, так и внутривенный; также учитывается пероральный в дозе 600 мг и выше хотя бы однократно за 30 дней до назначения варфарина, а также прекращение постоянной терапии амиодароном в течение 1 месяца до назначения варфарина

Схемы лечения при передозировке

Уровень МНО	Рекомендации
В случае незначительного кровотечения	
<5	Пропустить следующую дозу варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО
5–9	Пропустить 1–2 дозы варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО или пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К в дозах 1–2,5 мг перорально
>9	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К в дозах 3–5 мг перорально
Показана отмена препарата	
5–9 (планируется операция)	Прекратить прием варфарина и назначать витамин К в дозах 2–4 мг перорально (за 24 ч до планируемой операции)
>20 или сильное кровотечение	Витамин К в дозе 10 мг путем медленной в/в инфузии, переливание концентратов факторов протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. При необходимости повторное введение витамина К каждые 12 ч

3. Периоперационная тактика
ведения пациента,
принимающего варфарин

Плановые хирургические вмешательства

1. Определить МНО за неделю до назначенной операции
 2. Прекратить прием варфарина за 1–5 дней до операции
В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики п/к вводят НМГ
- Прием варфарина прекращают в зависимости от МНО:
- за 5 дней до операции, если МНО >4
 - за 3 дня до операции, если МНО от 3 до 4
 - за 2 дня до операции, если МНО от 2 до 3
3. Определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5–1 мг витамина K_1 перорально или в/в, если МНО >1,8
 4. Принять во внимание необходимость инфузии НФГ или профилактического введения НМГ в день операции
 5. Продолжить п/к введение НМГ в течение 5–7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина
 6. 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

Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию*

1. Терапия варфарином не должна прерываться при операциях на коже, в стоматологии, при гастроскопии и колоноскопии (даже если выполняется биопсия, но не полипэктомия!), при небольших офтальмологических операциях (на передней камере, катаракта) *(уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C)*
2. При низком и умеренном риске тромбозов (ФП с CHA₂DS₂ - VASc ≤ 4, при рецидивах ВТЭ с лечением более 3 мес.) терапию варфарином прекращают за 5 дней до операции; мост-терапия гепаринами не требуется; за 1 день до операции обязателен мониторинг МНО; в том случае, если значения МНО превышают 1,5, рекомендуется прием 5 мг витамина К₁ (фитоменадиона) *(уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C)*

* Клинические рекомендации «Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию» Минздрава России, 2018 г.

Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию*

3. При высоком риске тромбозов (ФП с $CHA_2DS_2 - VASc > 4$, при рецидивах ВТЭ с лечением менее 3 мес., наличие искусственных клапанов) рекомендуется следующая схема: отмена варфарина за 5 дней до операции; на 3-ий и 2-ой день до операции – мост – терапия НМГ или НФГ; последнее введение НМГ - за 12 ч, а внутривенного НФГ - за 4-5 ч до операции; в день накануне операции – контроль МНО (для выявления остаточного действия варфарина) *(уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C)*

4. При умеренном и высоком риске тромбозов введение НФГ или НМГ должно быть возобновлено через 6-48 ч после операции, а прием варфарина – как только будет достигнут устойчивый гемостаз. Введение НМГ/НФГ на фоне возобновленного приема варфарина следует продолжить до достижения целевого МНО по результатам двух анализов, взятых с интервалом не менее 12-24 часов *(уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C)*

Благодаря медленному началу действия, прием варфарина можно возобновить вечером после плановой операции или утром следующего дня

*Клинические рекомендации «Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию» Минздрава России, 2018 г.

Мост-терапия – временная отмена оральных антикоагулянтов с заменой их парентеральными антикоагулянтами при проведении некоторых хирургических операций и инвазивных процедур.

Целью мост-терапии является снижение риска кровотечения с сохранением должного уровня антитромботической защиты

Дооперационный этап мост-терапии после отмены варфарина

Риск ВТЭ	Гепарин после отмены варфарина	Препарат	Доза	Последнее введение перед операцией
Высокий	Через 2 дня	Гепарин натрия в/в	Под контролем АЧТВ	За 4-5 ч
		Эноксапарин натрия	1,0 мг/кг 2 раза/сут	За 12 ч
			1,5 мг/кг 1 раз/сут	За 12 ч
		Далтепарин натрия	100 ЕД/кг 2 раза/сут	За 12 ч
			200 ЕД/кг 1 раз/сут	За 12 ч
		Надропарин натрия	86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут	За 12 ч

Дооперационный этап мост-терапии после отмены варфарина

Риск ВТЭ	Гепарин после отмены варфарина	Препарат	Доза	Последнее введение перед операцией
Умеренный	Через 2 дня	Эноксапарин натрия	40 мг 1 раз/сут	За 12 ч
		Далтепарин натрия	5000 Ед 1 раз/сут	За 12 ч
		Надропарин натрия	0,3 мл 1 раз/сут	За 12 ч
		Парнапарин натрия	0,4 мл 1 раз/сут	За 12 ч
Низкий		Дооперационная антикоагулянтная терапия не требуется		

Рекомендации по экстренному прерыванию эффектов анти тромботической терапии при неотложных операциях

ПРЕПАРАТЫ	АНТИДОТЫ и АНТАГОНИСТЫ
НФГ	✓ Протамина сульфат
Низкомолекулярные гепарины: дальтепарин, эноксапарин, надропарин, бемипарин	✓ Протамина сульфат ✓ СЗП ✓ Концентрат протромбинового комплекса
Непрямой ингибитор Ха фактора: фондапаринукс (арикстра)	✓ Активированный VII фактор свертывания
Антагонисты витамина К: варфарин	✓ Концентрат протромбинового комплекса ✓ СЗП
Прямой ингибитор тромбина: дабигатрана этексилат	✓ Идаруцизумаб ✓ Концентрат протромбинового комплекса в сочетании с транексамовой кислотой (при наличии выраженного кровотечения)
Прямые ингибиторы Ха фактора: ривароксабан, апиксабан	✓ Концентрат протромбинового комплекса в сочетании с транексамовой кислотой (при наличии выраженного кровотечения)
Антиагреганты: АСК, клопидогрель, тикагрелор	✓ Тромбоцитный концентрат ✓ Активированный фактор свертывания VII

4. Обзор клинических рекомендаций, касающихся применения варфарина

Клинические Рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», 2017 г.

Рекомендации разработаны экспертами Всероссийского Научного Общества специалистов по клинической электрофизиологии, Аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ)

Классы рекомендаций

Классы	Определение	Формулировка в тексте
Класс I	По данным клинических исследований и/или по общему мнению данный метод лечения или вмешательство полезны и эффективны	Показано/рекомендуется
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности предлагаемого метода лечения или вмешательства	
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу эффективности метода лечения или вмешательства	Должно рассматриваться
Класс IIb	Польза/эффективность метода лечения или вмешательства установлены менее убедительно	Может рассматриваться
Класс III	По данным клинических исследований или общему мнению метод лечения или вмешательство бесполезны / не эффективны и в некоторых случаях могут быть вредны	Не рекомендуется

Уровень (степень) доказательности

Уровень А	Доказательства получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или мета-анализах
Уровень В	Доказательства получены в единственном рандомизированном клиническом исследовании или крупных не рандомизированных исследованиях
Уровень С	В основе рекомендации лежит общее мнение (соглашение) экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Рекомендации по антикоагулянтной терапии

	Класс	Уровень доказанности
Оральная антикоагулянтная терапия показана всем мужчинам с ФП с риском 2 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	I	A
Оральная антикоагулянтная терапия показана всем женщинам с ФП с риском 3 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	I	A
Оральная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться для всех мужчин с ФП с риском 1 балл по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	IIa	B
Оральная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться для всех женщин с ФП с риском 2 балла по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	IIa	B
Назначение антагонистов витамина К (с МНО 2-3 или выше) для профилактики инсульта рекомендуется пациентам с ФП и среднетяжелым или тяжелым митральным стенозом или механическим протезом митрального клапана	I	B
При назначении оральной антикоагулянтной терапии пациентам, пригодным для назначения НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), предпочтение должно отдаваться НОАК, вместо антагонистов витамина К	I	A
При терапии антагонистами витамина К время в терапевтическом диапазоне должно тщательно мониторироваться и поддерживаться максимально долго	I	A

Оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП без поражения клапанов сердца по шкале CHADS2-VASc

Акроним	Факторы риска	Баллы
Congestive heart failure/LV dysfunction	ХСН Клиника сердечной недостаточности или объективное снижение ФВ ЛЖ	1
Hypertension	Артериальная гипертензия Как минимум 2-кратная регистрация АД в покое > 140/90 мм.рт.ст. или прием гипотензивных препаратов	1
Age≥75	Возраст 75 лет или старше	2
Diabetes mellitus	Сахарный диабет Гликемия натощак >125 мг/дл (>7 ммоль/л) или прием оральных гипогликемических препаратов и/или инсулина	1
Stroke/TIA/TE	Инсульт, ТИА или тромбоэмболии в анамнезе	2
Vascular disease (prior MI, peripheral artery disease or aortic plaque)	Сосудистое заболевание Перенесенный инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов или АСБ в аорте	1
Age 65-74	Возраст 65-74 года	1
Sex category	Женский пол	1

Рекомендации по антикоагулянтной терапии

	Класс	Уровень доказанности	
Для пациентов с ФП, принимающих АВК может рассматриваться переход на НОАК при недостаточном времени в терапевтическом диапазоне, несмотря на предпочтения пациента к лечению или при желании пациента, если нет противопоказаний для НОАК (протезированные клапаны)	IIb	A	
Комбинация оральных антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов повышает риск кровотечения и ее необходимо избегать у пациентов с ФП в отсутствие других показаний для назначения антитромбоцитарной терапии	III	B	
У мужчин и женщин без дополнительных факторов риска инсульта не рекомендуется назначение антикоагулянтной или антиагрегантной терапии для профилактики инсульта	III	B	
Монотерапия антиагрегантами не рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП, не зависимо от риска инсульта	III	A	
Назначение НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) не рекомендуется у пациентов с механическими протезами клапанов сердца (Уровень доказанности B) и среднетяжелым или тяжелым митральным стенозом (Уровень доказанности C)	III	B	C

Рекомендации по вторичной профилактике инсульта

	Класс	Уровень доказанности
При возникновении инсульта или ТИА на терапии антикоагулянтами должна быть оценена и оптимизирована приверженность пациента к лечению	IIa	C
При развитии у пациента, получающего антикоагулянтную терапию, инсульта средней тяжести или тяжелого антикоагулянтная терапия должна быть приостановлена на 3-12 дней по решению группы специалистов по лечению ФП на основании оценки рисков инсульта и кровотечения	IIa	C
Назначение НОАК более предпочтительно по сравнению с антагонистами витамина К или аспирином у пациентов с ФП и перенесенным инсультом	I	B
После ТИА или инсульта назначение комбинации антикоагулянтного препарата с антиагрегантным не рекомендовано	III	B
У пациентов с ФП антикоагулянтная терапия может быть возобновлена через 4-8 недель после внутримозгового кровотечения, если источник кровотечения или провоцирующий фактор были устранены	IIb	B

Рекомендации по профилактике кровотечений

	Класс	Уровень доказанности
У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, необходимо рассмотреть улучшение контроля АД для снижения риска кровотечений	IIa	B
При назначении дабигатрана пациентам старше 75 лет для снижения риска кровотечения может быть рассмотрена сниженная доза (110 мг 2 раза в день)	IIb	B
У пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения назначение АВК или сниженных дозировок НОАК более предпочтительно по сравнению с назначением дабигатрана 150 мг 2 раза в день, ривароксабана 20 мг в сутки, эдоксабана 60 мг в сутки, апиксабана 10 мг в сутки	IIa	B
Рекомендация об отказе от злоупотребления алкоголем и соответствующее лечение должны рассматриваться для всех пациентов, получающих антикоагулянтную терапию	IIa	C
Генетическое тестирование перед началом терапии антагонистами витамина К не рекомендуется	III	B
Возобновление антикоагулянтной терапии после кровотечения должно обсуждаться группы специалистов по лечению ФП у всех пригодных пациентов с учетом различных антикоагулянтов и вмешательств, профилаксирующих инсульт, обсуждением факторов, вызвавших кровотечение, и повышающих риск инсульта	IIa	B
У пациентов с ФП и эпизодами тяжелых кровотечений рекомендуется прерывать антикоагулянтную терапию до устранения причины кровотечения	I	C

Модифицируемые факторы риска (ФР) кровотечения:

- Артериальная гипертензия (особенно при систолическом давлении >160 мм рт.ст.)
- Лабильный уровень МНО или время в терапевтическом диапазоне МНО <60% для пациентов, принимающих АВК
- Прием препаратов, увеличивающих риск кровотечения (антиагрегантные и нестероидные противовоспалительные препараты)
- Чрезмерное употребление алкоголя (≥ 8 доз/нед.)
- Злоупотребление алкоголем (> 8 рюмок в неделю)

Потенциально модифицируемые ФР кровотечения:

- Анемия
- Нарушение функции почек
- Нарушение функции печени
- Снижение количества тромбоцитов или функции тромбоцитов

Немодифицируемые ФР кровотечения:

- Возрасте (>65 лет) (>75 лет)
- Кровотечение в анамнезе
- Инсульт в анамнезе
- Поражение почек, требующее диализа, или состояние после трансплантации почки
- Цирроз печени
- Злокачественные новообразования
- Генетическая предрасположенность

Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у беременных

	Класс	Уровень доказанности
Антикоагулянты рекомендуют беременным пациенткам с ФП с риском инсульта. Чтобы свести к минимуму риск тератогенного и внутриматочного кровотечения, рекомендуется доза гепарина, подобранная с учетом массы тела во время первого триместра беременности и 2-4 недели до родов. Антагонисты витамина К или гепарин могут быть использованы в оставшейся части беременности	I	B
НОАК следует избегать во время беременности и у женщин, планирующих беременность	III	C

Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий больных с пороками клапанов сердца

	Класс	Уровень доказанности
Больным с митральным стенозом и ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной) показана терапия антагонистами витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0-3,0	I	C
Больным с ФП и клинически значимой митральной регургитацией показана терапия антагонистами витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0-3,0	I	C

РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ВТЭО), 2017 г.

Ассоциация флебологов России

Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России

Всероссийское общество хирургов

Российское научное медицинское общество терапевтов

Общество специалистов по неотложной кардиологии

РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ВТЭО), 2017 г.

Уровень рекомендации	Соотношение польза/риск	Доказанность	Интерпретация
1A	Польза достоверно превышает риски	Качественные РКИ	Сильная рекомендация: метод должен применяться у большинства пациентов в большинстве случаев без ограничений
1B	Польза достоверно превышает риски	РКИ недостаточного качества	Сильная рекомендация: метод может применяться у большинства пациентов в большинстве случаев
1C	Польза достоверно превышает риски	Обсервационные исследования, экстраполяция результатов из РКИ на других выборках, мнения экспертов	Рекомендация умеренной силы: метод может применяться, но возможно изменение уровня рекомендаций при появлении новой доказательной базы
2A	Польза достоверно не превышает риски	Качественные РКИ	Рекомендация умеренной силы: метод может применяться, но в отдельных случаях альтернативные методы могут быть более эффективными
2B	Польза достоверно не превышает риски	РКИ недостаточного качества	Слабая рекомендация: в отдельных случаях следует отдавать предпочтение альтернативным методам
2C	Польза достоверно не превышает риски	Обсервационные исследования, экстраполяция результатов из РКИ на других выборках, мнения экспертов	Очень слабая рекомендация: в большинстве случаев следует отдавать предпочтение альтернативным методам

Длительность лечения антикоагулянтами после эпизода ТГВ/ТЭЛА

Клинические обстоятельства	Длительность использования антикоагулянтов
Первый эпизод, сопряженный с обратимым фактором риска (травма, операция, острое нехирургическое заболевание)	ТГВ: 3 мес при дистальной локализации тромбоза (голень); при обширном проксимальном тромбозе желательно продлить до 6 мес. ТЭЛА: не менее 3 мес
Впервые возникший неспровоцированный эпизод	Не менее 3 мес; продление на неопределенно долгий срок при проксимальном ТГВ и/или ТЭЛА, низком риске кровотечения и возможности поддерживать стабильный уровень антикоагуляции
Рецидивирующий ТГВ/ТЭЛА	Неопределенно долго
Имплантация кава-фильтра	Неопределенно долго
Злокачественное новообразование	НМГ на 3–6 мес; в дальнейшем продление использования антикоагулянтов на неопределенно долгий срок или по крайней мере до излечения онкологического заболевания

Консервативное лечение ТГВ

	Уровень рекомендации
Антикоагулянтная терапия показана всем больным с ТГВ при отсутствии противопоказаний	1А
При использовании АВК или дабигатрана первоначально возможно парентеральное введение лечебных доз НФГ, НМГ или фондапаринукса натрия	1В
Переход с парентерального введения лечебных доз антикоагулянтов на АВК возможен при целевом МНО 2,0—3,0. При этом длительность совместного применения АВК и парентеральных антикоагулянтов должна составлять как минимум 5 суток	1В

Лечение ТЭЛА

	Уровень рекомендации
Лечение с применением терапевтических доз НФГ, НМГ, фондапаринукса натрия, АВК, НОАК (апиксабана, дабигатрана этексилата, ривароксабана) является базовым и показано всем больным с любым вариантом ТЭЛА	1В
Лечение антикоагулянтom должно быть начато сразу при обоснованном подозрении на ТЭЛА (высокий и умеренный клинический риск), не дожидаясь верификации диагноза	2С

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ)

	Уровень рекомендации
Пожизненное использование АВК с целевым МНО 2,0—3,0 рекомендуется у всех больных с ХПЭЛГ	1В