Для коментарів чи іншого зворотного зв'язку заповніть форму:
форма зворотного зв'язку щодо цієї версії настанови

Версія цього документу для друку: http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00110&format=pdf

Настанови на засадах доказової медицини.
Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd.

Настанова 00110. Терапія варфарином

Автор: Riitta Lassila
Редактор оригінального тексту: Anna Kattainen
Дата останнього оновлення: 2017-09-08

Основні положення

- Варфарин знижує активність вітамін K-залежних факторів згортання крові та природних антикоагулянтів — протеїнів C і S.
- Антикоагулянтний ефект досягається зазвичай через 5–7 днів лікування.
- У випадку лікування гострого тромбозу чи на початку лікування пацієнтів з високим ризиком тромбозу, низькомолекулярні гепарини (НМГ) в терапевтичній дозі застосовуються одночасно з варфарином, оскільки ризик тромбозу тимчасово зростає впродовж перших днів терапії варфарином.
    - НМГ не припиняють, доки міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) не досягне терапевтичного діапазону принаймні на 24 години. Якщо терапевтичний діапазон не досягнутий впродовж 5–7 днів, дозу варфарину потрібно поступово підвищувати одночасно з моніторуванням рівня МНВ пацієнта кожні 1–2 дні, щоб знизити ризик кровотечі у зв'язку з подвійною антикоагулянтною терапією.
    - Якщо пацієнт отримує варфарин у комбінації з фондапаринуксом, останній має бути відмінений відразу ж після досягнення цільового терапевтичного діапазону МНВ (період напіввиведення фондапаринуксу тривалий і становить 17 годин).

- Потрібно пам'ятати про можливість кровотеч після травм, особливо голови, шиї, спини чи тулуба, і спостерігати за клінічним станом, рівнем МНВ та змінами в аналізі крові.
- Частота моніторування МНВ має бути підвищена при призначенні нових препаратів, відміні попередніх або змінах у дозуванні (МНВ після 3–5 днів), так само, як і у випадку раптових змін стану пацієнта.
- При загостренні серцевої недостатності МНВ має тенденцію до зростання, отже потрібно знизити дозу варфарину.
- При артеріальній гіпертензії варфарин можна застосовувати лише у випадку досягнення нормальних рівнів артеріального тиску (ризик кровотеч суттєво зростає при підвищенні систолічного АТ понад 160 мм.рт.ст.).
- Загальні фактори, що підвищують ризик кровотечі (анемія, тромбоцитопенія, ниркова чи печінкова недостатність) необхідно виявити, підібрати лікування та регулярно моніторувати.
- Пацієнт, який приймає варфарин і має хороший контроль над лікуванням, може перейти до самоконтролю; після достатнього навчання він/вона зможуть самостійно регулювати дозу варфарину у визначених межах.
- Пацієнтам, які після ознайомлення здатні здійснювати контроль терапії варфарином, пропонують метод самоконтролю за допомогою портативних тест-систем у повсякденних ситуаціях.
    - Тренінги з використання тест-системи, контролю достовірності результатів вимірювання та догляду за приладом мають бути організовані спільно з лабораторією. Спеціально навчена медична сестра проводить навчання пацієнта з залученням лікаря при виникненні клінічних питань стосовно антикоагулянтної терапії.

Показання для терапії варфарином

- Профілактика [настанова 00108|Тромбоз глибоких вен] та лікування [настанова 00109|Профілактика венозної тр…] тромбозу глибоких вен
- Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) [настанова 00085|Тромбоемболія легеневої …]
- Фібриляція передсердь (ФП) у окремих випадках (за шкалою CHA_2DS_2-VASc [настанова 00983|Показання та застосуванн…])
- При кардіоверсії у пацієнтів з фібриляцією передсердь
- Протезовані клапани серця [настанова 00097|Заміна клапанів серця: с…]

- Мітральний стеноз
- Гострий (до 3 місяців) інфаркт міокарда (передньої стінки)
- Тяжка серцева недостатність
- Транзиторна ішемічна атака (ТІА) в окремих випадках, у разі неефективності аспірину (+ дипіридамолу) та/або клопідогрелю [настанова 00762|Транзиторна ішемічна ата…]
    - Профілактика повторних гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) не є абсолютним показанням для терапії варфарином при відсутності ФП [доказ 00225|D].

> *Коментар експерта.* Аспірин - торговельна назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою - ацетилсаліцилова кислота

- Спадкова чи набута тромбофілія та попередній (ідіопатичний) тромбоз [настанова 00107|Лабораторна оцінка тромб…]
- НМГ призначається при прогресуючому ГПМК [настанова 00762|Транзиторна ішемічна ата…] та нестабільній стенокардії [настанова 00078|Гострий коронарний синдр…], а також для попередження венозного тромбозу [настанова 00109|Профілактика венозної тр…].
- Якщо є потреба тривалої профілактики венозного тромбозу в зв'язку з ортопедичною операцією щодо протезування суглоба (колінного чи кульшового), терапія варфарином може бути призначена замість гепарину, фондапаринуксу, дабігатрану, ривароксабану чи апіксабану.
    - Є свідчення ефективності і безпеки застосування прямих антикоагулянтів впродовж 30 днів за даним показанням.
- Рішення щодо терапії варфарином і її моніторування не слід приймати, доки не будуть уточнені показання для лікування, його тривалість, а також прийом пацієнтом інших препаратів.

Протипоказання до терапії варфарином

- Перевірте протипоказання у фармакопеї.

> *Коментар експерта.* В Україні в якості основного джерела інформації про лікарський засіб є інструкція для його медичного застосування

- Активна кровотеча
- Тяжка кровотеча, що передувала чи виникла впродовж лікування: крововилив у мозок, кровотеча в заочеревинний простір

- Нещодавно перенесений ішемічний інсульт [доказ 00225|D] (окрім випадків, коли це показання до лікування! Див. [настанова 00759|Інфаркт мозку (ішемічний…]])
- Безпечним є період від 48 годин до 10 днів після фібринолітичної терапії залежно від ризику кровотечі пацієнта
- Тяжка церебральна мікроангіопатія, метастази в головний мозок
- Неконтрольована артеріальна гіпертензія
- Цироз печінки, варикозне розширення вен стравоходу, тяжка печінкова недостатність і порушення синтезу факторів згортання крові
- Активна пептична виразка, коліт, злоякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту
- Терапія варфарином не рекомендована вагітним жінкам.
    - Найвищий ризик тератогенної дії варфарину у випадку прийому від 6 до 12 тижня вагітності.
    - При підтвердженні вагітності варфарин потрібно замінити на НМГ під контролем лікаря вузької спеціальності.
- Схильність до кровотеч
- Тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів < 100 × 10^9/л), нелікована анемія (гематокрит < 30%)
- Амілоїдоз, спадкове порушення синтезу колагену чи інші захворювання сполучної тканини, тяжкі судинні мальформації
- Алергія на варфарин
- Несумісність медикаментозної терапії
- Низька прихильність пацієнта до лікування (напр., алкоголізм, деменція)
- Періодичні випадкові падіння

Початок та інтенсивність терапії варфарином

- Див. табл. [табл.|T1].
- Рекомендовано розпочинати терапію варфарином із прогнозованої підтримуючої дози (3–5 мг на добу, відповідно до, наприклад, віку пацієнта, функції печінки та нирок, дієти та інших лікарських засобів).

- Окрім МНВ, потрібно перевіряти загальний аналіз крові з тромбоцитами, АлАТ і креатинін плазми перед початком терапії варфарином та принаймні один або два рази на рік під час лікування.
- Якщо у пацієнта наявна анемія, необхідно встановити її причину та, якщо можна, скоригувати.
- Фармакогенетичний скринінг (субодиниця 1 вітамін К — епоксид-редуктазного комплексу (VKORC-1) та CYP2C9) може допомогти підібрати коректне дозування та знизити ризик кровотечі на початку лікування (див. [веб|http://www.warfarindosin…]).
    - Наприклад, при проведенні підготовки до операції протезування клапана серця у пацієнта з тяжкою кровотечею в анамнезі
- Підвищений рівень МНВ (2,5–3,5) потрібно підтримувати в пацієнтів із протезованим мітральним клапаном, трикуспідальним клапаном і клапаном легеневої артерії чи протезами аортального клапана старого типу. За потреби можна додати аспірин по 100 мг/ добу, крім випадків високого ризику кровотечі. У такому разі потрібно перевіряти МНВ щонайменше кожні 3–4 тижні, загальний аналіз крові з тромбоцитами потрібно проводити через однакові проміжки часу (напр., 4 рази на рік).
    - Самоконтроль з моніторуванням МНВ за допомогою портативної тест-системи є рекомендованим методом контролю терапії варфарином у даних пацієнтів.
- При ТЕЛА та розповсюдженому венозному тромбозі рівень МНВ має бути досить високим, особливо на початку лікування (принаймні перші 3 місяці); це також стосується пацієнтів з ФП з групи високого ризику (CHA2DS2-VASc > 3) та пацієнтів із протезованим клапаном серця. Якщо МНВ нижче терапевтичного діапазону, НМГ рекомендовані в терапевтичних або високих профілактичних дозах, поки МНВ знову не досягне цільового рівня на декілька днів.
- У випадку венозного тромбозу, що рецидивує на фоні терапії варфарином, показане підвищення цільового діапазону або варфарин потрібно замінити на НМГ підшкірно.
    - Схема лікування в деяких випадках включає аспірин, принаймні тимчасово.
    - Наявність злоякісних новоутворень потрібно виключити за допомогою клінічного обстеження.
- При ФП достатньо нормального терапевтичного діапазону (2,0–3,0). У пацієнтів з низьким ризиком тромбозу (без серцевої недостатності, вад клапанів серця, артеріальної гіпертензії,

цукрового діабету чи тромбоемболії в анамнезі), проте з високим ризиком кровотеч, застосовується менш інтенсивна терапія варфарином (МНВ 2,0–2,5), однак відсутні переконливі докази її ефективності. Антикоагулянтна терапія не показана пацієнтам на ФП з низьким ризиком інсультів. Шкала CHA2DS2-VASc: див. [настанова 00983|Показання та застосуванн…].

- У пацієнтів віком понад 70 років підвищується ризик кровотечі.

Таблиця T1. **Терапія варфарином Початок, підтримка та корекція дози відповідно до показників МНВ (цільовий МНВ 2,0–3,0) у дорослих з середньою вагою без супутніх захворювань або прийому ліків, що впливають на ефективність лікування. Таблиця призначена лише як рекомендація, оскільки відповідь на антикоагулянтну терапію індивідуальна.**

День	МНВ	Дозування при початковій дозі 5 мг/добу	Дозування при початковій дозі 3 мг/добу*
1	–	5 мг	3 мг
2	–	5 мг	3 мг
3	< 2,0	5 мг	3 мг
	2,0–2,4	5 мг	3 мг
	2,5–2,9	2,5 мг	1,5 мг
	3,0–3,4	2,5 мг	Пропустити наступний прийом або 1,5 мг
	3,5–4,0	1,5 мг (Примітка! Використовувати таблетки з іншим дозуванням)	Пропустити наступний прийом
• Зазвичай, рівень МНВ стабілізується впродовж 5–6 днів при стабільному клінічному стані. Завжди потрібно прагнути до якомога менших змін у щоденному дозуванні. Змінювати дозу потрібно шляхом поступового титрування, пам'ятаючи про повільну фармакокінетику варфарину. • Якщо при розрахунку дозування незручно використовувати таблетки, що містять 3 мг або 5 мг варфарину, потрібно використовувати таблетки з більш відповідним вмістом діючої речовини згідно розрахованого тижневого дозування. • Потреба у прийомі низьких доз вказує на повільний метаболізм. Якщо у пацієнта наявний ризик кровотеч, але показання до терапії варфарином є вагомими, може бути проведений попередній фармакогенетичний підбір дози (див. [веб|http://www.warfarindosin…]). • МНВ знижується на одну цілу щодня за припинення терапії варфарином. * У первинній медичній допомозі стартова доза 3 мг на добу призначається пацієнтам з низькою вагою, похилого віку, після тромболітичної терапії, пацієнтам з вихідним рівнем МНВ > 1,2. МНВ потрібно перевіряти вже на 3 день терапії			

День	МНВ	Дозування при початковій дозі 5 мг/добу	Дозування при початковій дозі 3 мг/добу*
	> 4,0	Пропустити наступний прийом	Пропустити наступний прийом
4–6	< 1,4	10 мг	6 мг
	1,4–1,9	7,5 мг	6 мг
	2,0–2,4	5 мг	3 мг
	2,5–2,9	5 мг	3 мг
	3,0–3,9	2,5 мг	1,5 мг
	4,0–4,5	Пропустити наступний прийом, потім 1,5 мг (Зверніть увагу! Використовувати таблетки по 3 мг)	Пропустити наступний прийом, потім 1,5 мг
	> 4,5	Пропустити 2 наступні прийоми, потім 1,5 мг (Зверніть увагу! Використовувати таблетки по 3 мг)	Пропустити 2 наступні прийоми, потім 1,5 мг
Розрахунок тижневого дозування на основі рівня МНВ			
7–	1,1–1,4	Підвищити тижневу дозу на 20%	
	1,5–1,9	Підвищити тижневу дозу на 10%	
	2,0–3,0	Не змінювати тижневу дозу	
	3,1–4,5	Знизити тижневу дозу на 10%	
	> 4,5	Припинити прийом до зниження МНВ < 4,5, потім розпочати знову з нижчої на 20% тижневої дози	

- Зазвичай, рівень МНВ стабілізується впродовж 5–6 днів при стабільному клінічному стані. Завжди потрібно прагнути до якомога менших змін у щоденному дозуванні. Змінювати дозу потрібно шляхом поступового титрування, пам'ятаючи про повільну фармакокінетику варфарину.
- Якщо при розрахунку дозування незручно використовувати таблетки, що містять 3 мг або 5 мг варфарину, потрібно використовувати таблетки з більш відповідним вмістом діючої речовини згідно розрахованого тижневого дозування.
- Потреба у прийомі низьких доз вказує на повільний метаболізм. Якщо у пацієнта наявний ризик кровотеч, але показання до терапії варфарином є вагомими, може бути проведений попередній фармакогенетичний підбір дози (див. [веб|http://www.warfarindosin…]).
- МНВ знижується на одну цілу щодня за припинення терапії варфарином.

* У первинній медичній допомозі стартова доза 3 мг на добу призначається пацієнтам з низькою вагою, похилого віку, після тромболітичної терапії, пацієнтам з вихідним рівнем МНВ > 1,2. МНВ потрібно перевіряти вже на 3 день терапії

Вимірювання МНВ

- Для початку, продовження та коригування лікування див. табл. [табл.|T1].
- Визначення МНВ на початку терапії має проводитися кожні 2–3 дні, потім щотижня, поки не буде досягнуто достатньо стабільного рівня. Коригуванню підлягають загальні тижневі дози. Усі зміни мають бути якомога меншими, а також потрібно прагнути до підтримки щоденного дозування на одному рівні та використання таблеток з однаковим вмістом діючої речовини (напр., не 5–7,5–5 мг, а 6–6–6 мг).
- При стабілізації терапії варфарином частота вимірювання МНВ знижується до одного разу на місяць або на 2 місяці.
- Більш часте моніторування потрібно відновити при додаванні до лікування нових лікарських засобів, а також у разі суттєвих змін у стані здоров'я пацієнта.
- Більш часте вимірювання МНВ показане в наступних випадках:
    - захворювання шлунково-кишкового тракту (блювання, діарея),
    - порушення функції печінки,
    - прогресування серцевої недостатності,
    - початок прийому нових лікарських засобів (напр., курс антибіотикотерапії),
    - припинення прийому попередніх лікарських засобів, припинення куріння,
    - гостра травма, наприклад, падіння та
    - підозра на анемію.
- Кількість вітаміну K, що надходить з їжею, має залишатися приблизно однаковою. Низькі дози (100–200 мкг) вітаміну K можуть допомогти у покращенні контролю антикоагуляції в пацієнтів з нестабільним рівнем МНВ.
    - Дієтичні добавки, що містять 100 мкг вітаміну K є у продажу.
    - В аптеках можуть бути виготовлені для негайного застосування капсули чи дозовані порошки, котрі містять, наприклад, 150 мкг фітоменадіону для прийому один раз на добу. Місцевому фармацевту має бути надана інформація щодо лікарської форми та складу призначення.

    - Найпростішим способом забезпечити прийом низьких доз вітаміну К є рекомендація регулярно вживати зелені овочі, які містять вітамін К.
    - Потрібно проводити вимірювання МНВ після змін у дієті та після початку прийому дієтичних добавок, що містять вітамін К.
- Самоконтроль показників МНВ за допомогою тест-системи є хорошим вибором для відповідних пацієнтів, а також знижує ризик виникнення ускладнень. Однак, метод самоконтролю вимагає відповідального підходу, відбору пацієнтів та контролю якості виконання.
- Якщо показники МНВ є нижчими, ніж цільовий діапазон, НМГ у терапевтичній дозі слід додати тимчасово до режиму лікування у разі, якщо показання для призначення антикоагулянтів є особливо важливими, наприклад, ТЕЛА чи протезований мітральний клапан, або для пацієнтів з групи особливого ризику тромбозу. НМГ є прийнятною альтернативою варфарину при антикоагулянтній терапії, якщо пацієнт потребує повторних медичних процедур, тривалої терапії антимікробними препаратами чи проходить активну терапію злоякісних новоутворень.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

- Ризик кровотеч зростає при застосуванні препаратів, які пригнічують функцію тромбоцитів: аспірину, нестероїдних протизапальних препаратів (НППЗ), дипіридамолу, клопідогрелю, тикагрелору та прасугрелю, які за необхідності можуть застосовуватися короткочасно (артеріальний стент), за умови підтримки належного балансу МНВ (МНВ у межах терапевтичного діапазону більш як 70% періоду лікування ([ПТД = період у терапевтичному діапазоні])).

  Коментар експерта. Лікарський засіб прасугрель станом на 29.03.2019 в Україні не зареєстрований
- Парацетамол не підвищує ризик кровотечі, за винятком прийому дуже високих доз (тривалий прийом > 2 г щоденно підвищує ризик кровотечі).
- Аспірин, зазвичай, не застосовують одночасно з варфарином, однак, у певних випадках, при підвищеному ризику тромбозу, дана комбінація препаратів має місце для посилення антикоагулянтного ефекту (протезований мітральний клапан у поєднанні з ФП; ТЕЛА,

що виникає повторно на фоні терапії варфарином; інфаркт міокарду, ішемічний інсульт або інша оклюзія артерій, що виникла на фоні прийому аспірину чи варфарину).

- Також підвищують ризик кровотечі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та знеболюючі, які впливають на метаболізм норадреналіну (інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (ІЗЗСН), напр., трамадол).
- Індукція чи інгібування ферментами (цитохромом Р-450) різноманітних речовин та їхнього зв'язування з білками плазми крові викликає взаємодії, що потребує постійного моніторингу терапевтичного ефекту варфарину.
- При гострих захворюваннях, травмах, змінах у медикаментозній терапії (початок або припинення), дієті, припиненні чи поновленні куріння також потрібен більш частий моніторинг.
- Показник МНВ не є надійним індикатором ризику кровотечі у випадку прийому лікарських засобів, механізм впливу яких на гемостаз не пов'язаний з вітамін К-залежними факторами згортання крові (напр., пригнічення функції тромбоцитів).
- На ефективність терапії варфарином впливає багато медикаментів і лікарських засобів природного походження. Уважно перевіряйте можливість взаємодії у інструкціях до препаратів і відповідних базах даних.

Посилюють дію варфарину

- Протигрибкові препарати (напр., кетоконазол, флуконазол і міконазол), навіть при місцевому застосуванні (гель, мазь, супозиторії та розчини)
    - Повністю уникайте застосування препаратів групи азолів (більш безпечним є тербінафін).
- Метронідазол, антимікробні препарати широкого спектру дії, азитроміцин, сульфаметоксазол/триметоприм і деякі інші антимікробні препарати, наприклад, фторхінолони, а також умови, пов'язані з їх застосуванням.
    - Метронідазол при системному застосуванні значно посилює дію варфарину; у випадку місцевого застосування ефект менш виражений. У випадку неможливості уникнення використання метронідазолу потрібно тимчасово знизити тижневу дозу варфарину негайно, в середньому на 20–50% та часто моніторувати показники МНВ.

- Аміодарон: потрібно знизити дозу варфарину в середньому на 30–50% на початку прийому аміодарону, а також часто моніторувати показники МНВ. Дронедарон суттєво не взаємодіє з варфарином.
- Клофібрат, гемфіброзил і статини (крім правастатину)
- Алопуринол, хінідин, тамоксифен, тореміфен
- Аспірин, нестероїдні протизапальні препарати (НППЗ), клопідогрель, прасугрель, тикагрелор, дипіридамол (гальмують агрегацію тромбоцитів)
- Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (ІЗЗСН), трамадол
- Омега-3 жирні кислоти знижують агрегацію тромбоцитів, а отже антикоагулянтна активність варфарину зростає.
- Інфекції, травми, захворювання печінки, тяжка ниркова недостатність, серцева недостатність (застійна гепатопатія), мальабсорбція, переважання катаболічних процесів
- Похилий вік, астенічна конституція
- Імбир, кориця, виноградний сік, сік журавлини у великих кількостях
- Тимчасове надмірне вживання алкоголю

Знижують антикоагуляцію

- Холестирамін, колестипол
- Карбамазепін, фенітоїн
- Рифампіцин
- Вітамін K та вегетаріанська дієта
- Інтенсивне тютюнокуріння (потрібно враховувати у разі припинення куріння)

Тривалість лікування

- Див. статтю “Тромбоз глибоких вен” табл. [[настанова 00108|Тромбоз глибоких вен]].
- Тривалість лікування при повторній тромбоемболії може бути більш коротка, ніж вказана в таблиці, у разі наявності очевидного провокуючого фактору: хірургічна операція, травма, пологи, іммобілізація тощо.

- Лікування рецидивуючої спонтанної тромбоемболії в принципі довготривале чи постійне, проте терапія приносить користь тільки при ретельному її регулюванні.
- Потрібно регулярно оцінювати безпечність і ефективність терапії, потенційні ускладнення впливають на тривалість лікування.
- При прийнятті рішення щодо припинення антикоагулянтної терапії через 6 місяців після спонтанної тромбоемболії потрібно виключити можливі злоякісні новоутворення на основі даних клінічного обстеження та відповідних лабораторних досліджень.
- Ацетилсаліцилова кислота має розглядатися в якості вторинної профілактики після антикоагулянтного лікування тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії, за умови відсутності протипоказань, принаймні якщо є супутні фактори ризику оклюзії артерій, а також якщо ризик кровотечі не підвищився.

Вагітність і годування груддю

- Спостереження та лікування вагітних зі штучними серцевими клапанами має здійснюватися в лікарнях, де наявні відповідні фахівці у даній сфері.
- На ранніх термінах вагітності варфарин потрібно замінити на НМГ.
- За необхідності прийом варфарину може бути відновлений у другому та третьому триместрах у пацієнток зі штучними клапанами серця. Проте, оскільки варфарин має тератогенну дію, потрібно намагатися використовувати виключно НМГ зазвичай у терапевтичних дозах. На пізніх термінах вагітності зазвичай застосовують НМГ замість варфарину з метою попередження неконтрольованої кровотечі під час пологів.
- Варфарин не протипоказаний при грудному вигодовуванні.

Тимчасове зниження дози варфарину; перехідна терапія

- Будь-яке переривання антикоагулянтної терапії (як варфарином, так і НМГ), викликане необхідністю хірургічного втручання, має бути якомога коротким.

- При “малих” хірургічних втручаннях та/або якщо ризик кровотечі вважається керованим немає потреби у призупиненні терапії варфарином.
- Антикоагулянтна терапія має бути припинена, якщо пацієнт підлягає проведенню “великої” хірургічної операції чи іншої процедури, пов'язаної з очевидним ризиком кровотечі, чи у випадках, коли будь-яка кровотеча буде мати серйозні наслідки.
- “Малі” хірургічні втручання (напр., операція з видалення катаракти) так само, як одиничні біопсії, які проводяться під візуальним контролем, і пункції, які проводяться під ультразвуковим контролем (напр., пункція при асциті), потребують лише зниження інтенсивності терапії варфарином до нижчого рівня цільового діапазону (МНВ близько 1,8–2,5), відповідно до характеру процедури та показань до антикоагулянтної терапії. Операція з видалення катаракти чи операція видалення одного зуба не потребують зазвичай нічого, крім визначення показників МНВ, бажано за день до процедури.
- Немає потреби у зниженні інтенсивності антикоагулянтної терапії, якщо можна легко досягнути гемостазу; наприклад, при кровотечі після видалення одного зуба можна прийняти місцеві заходи, наприклад, з використанням фібринового клею або прополіскуванням ротової порожнини транексамовою кислотою.
    - Таблетку транексамової кислоти потрібно розжувати та прополоскати ротову порожнину впродовж декількох хвилин, додавши до таблетки, яку розжували, невелику кількість води. Потім виплюнути.
    - Лікування можна повторювати декілька разів на день.
- Кожне направлення до лікаря має містити інформацію щодо показань до антикоагулянтної терапії, можливості зменшення дози варфарину і будь-якого попереднього досвіду зниження його дози.
- Організація процедури і те, що їй передує, має бути сплановане заздалегідь; дане планування повинно проводитись у відділенні, в якому проводять процедуру.
- Ризик тромбозу та потенційних наслідків можливої кровотечі (напр., апендектомія на противагу нейрохірургії) завжди має бути оцінений при зменшенні або припиненні терапії варфарином перед проведенням хірургічного втручання або у зв'язку з кровотечею.
    - Ризик тромбоемболії при ФП варіює залежно від показників за шкалою CHA_2DS_2-Vasc (див. [настанова 00983|Показання та застосуванн…]).

- Перехідна терапія полягає в заміні варфарину на гепарин перед та після “великої” хірургічної операції з високим ризиком кровотечі.
    - Прийом варфарину припиняється за 3–5 днів до запланованого оперативного втручання, і перевіряються показники МНВ.
    - У випадку, коли МНВ - 5, пацієнту зазвичай потрібно 5 днів не приймати варфарин (так само, як при МНВ - 3 потрібно 3 дні), щоб забезпечити повернення МНВ до рівня нижче 1,5 до дня операції.
    - Оперативне втручання може бути виконане за умови МНВ < 1,5 (1,0 при високому ризику кровотечі) під час операції та в післяопераційному періоді, поки не буде забезпечений гемостаз.
    - Якщо у пацієнта високий ризик тромбозу, застосовують НМГ у терапевтичних (напр., при протезованому мітральному клапані, вираженій схильності до венозного тромбозу, гострому тромбозі) чи профілактичних дозах, відповідно до ступеню ризику тромбозу чи кровотечі.

Корекція терапії варфарином при планових хірургічних втручаннях та інвазивних процедурах

- Якщо заплановано “мале” хірургічне втручання і ризик кровотечі є низьким, антикоагулянтна терапія може продовжуватися без призупинення у випадках, де це чітко вказано (цільові показники МНВ 2,0–2,5).
- Терапія варфарином може бути припинена перед хірургічним втручанням, якщо ризик кровотечі є високим і потреба у антикоагулянтах є відносною (ФП у пацієнтів з низьким ризиком тромбозу), а також коли ризик тромбозу під час і після відміни розцінюється, як низький. Залежно від потреби профілактичні дози НМГ можна починати застосовувати післяопераційно (12–48 годин після хірургічної операції).
- Якщо показання до антикоагулянтної терапії є дуже вагомими (напр., два протезовані клапани, протезований мітральний клапан + ФП або ГПМК в анамнезі, тяжкий венозний тромбоз в анамнезі чи тромбоз у попередні 3–6 місяців), гепарин застосовують до хірургічного втручання в терапевтичних дозах, після проведеного хірургічного втручання застосування гепарину розпочинають з профілактичних доз, поступово підвищуючи дозу (впродовж 48–72 годин) відповідно до гемостазу, коли гемостаз стабільний.

    - Терапія варфарином у пацієнтів зі штучними клапанами серця та у вищевказаних пацієнтів з високим ризиком тромбоемболії зазвичай не повинна призупинятися чи навіть знижуватися, якщо тільки варфарин не замінений іншим антикоагулянтом, по суті, НМГ у (майже) терапевтичних дозах, поки не буде забезпечено гемостазу.
- Після “малих” хірургічних втручань прийом варфарину можна відновлювати ввечері після хірургічної операції.
- Після “великих” хірургічних операцій прийом варфарину не можна відновлювати, поки не буде встановлено, що
    - немає потреби повторної операції
    - післяопераційний гемостаз є достатнім
    - пацієнт не отримує лікарських засобів, які здатні взаємодіяти з варфарином, таких як протимікробні препарати широкого спектру дії.
- Якщо неможливо знову розпочати терапію варфарином відповідно до вищезазначених причин, продовжують застосування НМГ до стабілізації ситуації.
- При відновленні терапії варфарином після хірургічного втручання доза варфарину не має бути вищою, ніж звичайна підтримуюча доза пацієнта, а також терапія не відновлюється, поки пацієнт не зможе приймати препарат перорально.
- Застосування НМГ продовжують у пацієнтів з високим ризиком тромбозу, поки МНВ не досягне терапевтичного діапазону (впродовж 2 днів).

Тромбоз, незважаючи на терапію варфарином

- Найбільш поширеною причиною є застосування занадто низьких доз (МНВ нижче терапевтичного діапазону).
- Ідіопатичний тромбоз (невстановлена причина) має схильність до рецидивування (15–20% на рік). Першопричиною тромбозу можуть бути злоякісне новоутворення чи антифосфоліпідний синдром.
- Наявність злоякісного новоутворення пов'язана з високим ризиком тромбозу, і варфарин не завжди ефективний. У таких випадках НМГ, які є препаратами першої лінії для лікування венозного тромбозу та ТЕЛА, показані впродовж принаймні 6 місяців.

- Тромбофілія, пов'язана з антифосфоліпідним синдромом, не завжди відповідає на терапію варфарином. НМГ можуть застосовуватися замість варфарину.

Ускладнення

- Терапія варфарином, пов'язана з підвищеним ризиком кровотечі принаймні в 5 разів, порівняно з пацієнтами, які не приймають варфарин. Найвищий ризик на початку терапії, у 1–2% пацієнтів будуть випадки тяжких кровотеч впродовж першого року й у 6% пацієнтів — значних кровотеч.
    - Порівняно з варфарином, застосування нових антикоагулянтів у клінічних дослідженнях було пов'язане з нижчим ризиком внутрішньомозкових кровотеч, однак ризик шлунково-кишкових кровотеч був таким же чи навіть вищим.
- Підвищується ризик кровотеч при інтенсивній антикоагулянтній терапії у пацієнтів похилого віку, схильних до частих падінь, неконтрольованій артеріальній гіпертензії, алкоголізмі, шлунково-кишкових кровотечах в анамнезі, прийомі медикаментів, які сприяють виникненню кровотеч у пацієнта (НППЗ, антитромботичні засоби, СІЗЗС, ІЗЗСН), печінковій, серцевій, нирковій недостатності, метастазах у головний мозок, анемії та тромбоцитопенії.
- У випадку відносних показань до терапії (напр., ФП без тромбоемболії) цільові показники МНВ можуть бути знижені до нижньої межі терапевтичного діапазону (2,0–2,5).
- Може бути розглянуте одноразове внутрішньовенне введення транексамової кислоти, проте повторне застосування може підвищувати ризик тромбозу. Місцеве застосування транексамової кислоти рекомендоване принаймні при шкірній кровотечі чи кровотечі в ротовій порожнині.

Лікування геморагічних ускладнень

- Концентрат факторів згортання крові успішно застосовується при потребі у швидкому усуненні ефекту антикоагулянтів (напр., екстрене оперативне втручання, тяжка кровотеча). Препарати плазми крові можуть застосовуватися при кровотечі для заміщення об'єму втраченої крові.
- Вітамін К: пацієнтам зі штучними клапанами серця 0,5–2 мг внутрішньовенно чи перорально (вміст ампули потрібно розчинити у воді чи іншому напої) [джерело|R1]. Дія починається не раніше, ніж

через 8 годин, однак це приносить користь після припинення ефекту від застосування свіжозамороженої плазми чи концентрату факторів згортання крові (період напіврозпаду вітамін K-залежних факторів згортання крові є відносно коротким). Якщо МНВ високе та кровотеча є тяжкою, потрібно застосовувати вітамін K у дозі 10 мг. Після припинення кровотечі призначають НМГ, поступово збільшуючи дозу, прийом варфарину відновлюють лише після стабілізації ситуації.

- Зазвичай терапію варфарином потрібно розпочинати з підтримуючої дози та продовжувати, поки не буде досягнуто цільового рівня МНВ.
- Якщо висока доза (> 5 мг) вітаміну K була призначена для нівелювання ефекту варфарину, а потім терапія варфарином була відновлена, може знадобитися декілька днів для досягнення цільового рівня МНВ. Впродовж цього часу потрібно застосовувати НМГ у пацієнтів з високим ризиком тромбозу, поки МНВ не буде знаходитися в межах терапевтичного діапазону впродовж 2 днів.
- Місцевий гемостаз є важливим; можна застосовувати фібриновий клей, а також транексамову кислоту місцево (нею також можна змочувати марлеві пов'язки при догляді за ранами; при кровотечі зі слизової оболонки ротової порожнини таблетку транексамової кислоти розжовують і прополіскують ротову порожнину протягом декількох хвилин, набравши до рота невелику кількість води, після чого випльовують).

Пов'язані ресурси

- Кокранівські огляди [пов'язані 00091|Warfarin therapy – Relat…]
- Інші огляди доказових даних [пов'язані 00091|Warfarin therapy – Relat…]
- Клінічні настанови [пов'язані 00091|Warfarin therapy – Relat…]
- Література [пов'язані 00091|Warfarin therapy – Relat…]

Джерела інформації

R1. Crowther MA, Julian J, McCarty D, Douketis J, Kovacs M, Biagoni L, Schnurr T, McGinnis J, Gent M, Hirsh J, Ginsberg J. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. Lancet 2000 Nov 4;356(9241):1551-3. [PubmedID|11075768]

R2. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;367(21):1979-87. [PubmedID|23121403]

R3. Liew A, Douketis J. Initial and long-term treatment of deep venous thrombosis: recent clinical trials and their impact on patient management. Expert Opin Pharmacother

2013;14(4):385-96. [PubmedID|23414222]

Настанови

- Настанова 00108. Тромбоз глибоких вен.
- Настанова 00109. Профілактика венозної тромбоемболії.
- Настанова 00085. Тромбоемболія легеневої артерії.
- Настанова 00983. Показання та застосування антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь.
- Настанова 00097. Заміна клапанів серця: спостереження за пацієнтом.
- Настанова 00762. Транзиторна ішемічна атака (TIA).
- Настанова 00107. Лабораторна оцінка тромбофілії.
- Настанова 00078. Гострий коронарний синдром та інфаркт міокарда.
- Настанова 00759. Інфаркт мозку (ішемічний інсульт).

Доказові огляди Duodecim

- Доказовий огляд 00225. Anticoagulants for preventing recurrence after acute ischaemic stroke.
  Дата оновлення: 2009-11-25
  Рівень доказовості: D
  Резюме: Anticoagulants might possibly have no effect in preventing recurrence of acute ischaemic stroke but might possibly increase fatal intracranial haemorrhages, although the evidence is insufficient.

Авторські права на оригінальні тексти належать Duodecim Medical Publications, Ltd.
Авторські права на додані коментарі експертів належать МОЗ України.
Published by arrangement with Duodecim Medical Publications Ltd., an imprint of Duodecim Medical Publications Ltd., Kaivokatu 10A, 00100 Helsinki, Finland.

Ідентифікатор: ebm00110 Ключ сортування: 039.020 Тип: EBM Guidelines

Дата оновлення англомовного оригіналу: 2017-09-08

Автор(и): Riitta Lassila Редактор(и): Anna Kattainen Лінгвіст(и)-консультант(и) англомовної версії: Kristian Lampe
Видавець: Duodecim Medical Publications Ltd Власник авторських прав: Duodecim Medical Publications Ltd

Навігаційні категорії
EBM Guidelines Internal medicine Cardiology Haematology Pharmacology

Ключові слова індексу
icpc-2: K22 icpc-2: B50 icpc-2: B83 icpc-2: K50 icpc-2: K74 icpc-2: K78 icpc-2: K89 icpc-2: K90
anticoagulant anticoagulation mesh: anticoagulant therapy mesh: initiation of warfarin treatment
mesh: oral anticoagulant oral anticoagulation mesh: warfarin mesh: warfarin treatment warfarin therapy mesh: Aged
mesh: anti-Fxa mesh: anti-phospholipid syndrome mesh: artificial mitral valve mesh: Aspirin mesh: Atrial Fibrillation
mesh: Biopsy mesh: bleeding complication mesh: calf thrombosis mesh: chronic atrial fibrillation
mesh: deep venous thrombosis mesh: Embolism mesh: embolization, systemic mesh: Factor VII
mesh: Heart Valve Prosthesis mesh: heparin therapy mesh: initial dose mesh: INR target
mesh: International Normalized Ratio mesh: mechanical valve mesh: metastatic cancer
mesh: patient with a heart valve prosthesis phytomenadione mesh: Pregnancy mesh: proximal venous thrombosis
mesh: pulmonary embolism prophylaxis mesh: recurrent venous thrombosis mesh: risk of bleeding

mesh: risk of thromboembolism mesh: Surgical Procedures, Operative mesh: Thrombosis mesh: thrombosis prophylaxis
mesh: Vitamin K speciality: Cardiology speciality: Haematology speciality: Internal medicine speciality: Pharmacology