

Варфарин Орион таб. 3 мг №30

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА:

табл. 3 мг, № 30, № 100

Варфарин натрия 3 мг

Прочие ингредиенты: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, желатин, магния стеарат, индигокармин (E132).
табл. 5 мг, № 30, № 100

Варфарин натрия 5 мг

Прочие ингредиенты: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, желатин, магния стеарат, эритрозин (E127).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

фармакодинамика. Варфарин или 4-гидроксикумарин — антикоагулянт, который блокирует витамин К-зависимый синтез факторов свертывания крови. Из его изомеров S-варфарин приблизительно в 5 раз сильнее, чем R-варфарин. Его эффективность основана на способности варфарина блокировать действие витамина К на синтез факторов свертывания крови II, VII, IX и X. В терапевтических дозах варфарин снижает скорость синтеза факторов свертывания на 30–50% и их биологическую активность. Полный эффект наступает на 2–7-й день (в течение этого времени факторы свертывания, которые уже циркулируют в крови, выводятся из организма). Фармакокинетика. После перорального применения биодоступность варфарина выше 90% и C_{max} в плазме крови достигается через 1–2 ч. Одновременный прием пищи замедляет всасывание, но не уменьшает абсорбцию количественно, за счет наличия энтерогепатической циркуляции. Варфарин практически полностью связывается с сывороточным альбумином, свободная фракция варьирует в диапазоне 0,5–3%. Объем распределения составляет около 0,14 л/кг массы тела. Варфарин проникает через плаценту, но не проникает в грудное молоко. Варфарин метаболизируется в печени с помощью катализа CYP 2C9 (S-варфарин), CYP 1A2 и CYP 3A (R-варфарин) он превращается в неактивные метаболиты, которые выводятся с мочой. $T_{1/2}$ S-варфарина составляет 18–35 ч, а R-варфарина — 20–70 ч.

ПОКАЗАНИЯ:

лечение и профилактика тромбозов глубоких вен и эмболии легочной артерии. Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбозов эмболических осложнений (инсульт или системная эмболия) после инфаркта миокарда. Профилактика тромбозов эмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца. Профилактика быстропроходящих ишемических атак и инсульта.

ПРИМЕНЕНИЕ:

целевой уровень МНО (международное нормализованное отношение) для пероральной антикоагулянтной терапии:

- профилактика тромбозов эмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца — МНО=2,5–3,5;
- другие показания — МНО=2,0–3,0.

Взрослые: пациентам с нормальной массой тела и спонтанным МНО <1,2 назначают 10 мг варфарина в течение 3 последовательных дней. Затем доза рассчитывается в соответствии с нижеприведенной таблицей, основанной на измерении МНО на 4-й день.

В амбулаторных условиях и у пациентов с наследственной недостаточностью протеина С или S рекомендованная начальная доза составляет 5 мг варфарина в течение 3 последовательных дней. Затем доза рассчитывается в соответствии с приведенной ниже таблицей, основанной на измерении МНО на 4-й день.

Для пациентов пожилого возраста, с небольшой массой тела, со спонтанным МНО >1,2 или имеющих сопутствующие заболевания, или получающих какие-либо лекарственные препараты, влияющие на эффективность антикоагулянтной терапии, рекомендованная начальная доза составляет 5 мг варфарина в течение 2 последовательных дней. Затем доза рассчитывается в соответствии с приведенной ниже таблицей, основанной на измерении МНО на 3-й день.

День	МНО	Доза варфарина, мг/сут
1-й	—	10 (5*)
2-й	—	10 (5*)
3-й	<2	10 (5*)
	2–2,4	5
	2,5–2,9	3
	3–3,4	2,5
	3,5–4	1,5
	>4,0	Пропустить 1 день приема
4–6-й	<1,4	10
	1,4–1,9	7,5
	2–2,4	5
	2,5–2,9	4,5
	3–3,9	3
	4–4,5	Пропустить 1 день, потом МНО=1,5

	>4,5	Пропустить 2 дня, потом МНО=1,5
7-й		Недельная доза варфарина
	1,1–1,4	Повышается на 20%
	1,5–1,9	Повышается на 10%
	2–3	Сохраняется
	3,1–4	Снижается на 10%
	>4,5	Пропустить, пока МНО не достигнет <4,5, потом продолжать лечение в дозе, сниженной на 20%

Измерение МНО проводится ежедневно до достижения стабильного целевого уровня, который обычно устанавливается на 5–6-й день лечения. Затем измерение МНО проводят еженедельно, достигая 4-недельного интервала. В случае больших отклонений в уровне МНО или у пациентов с нарушениями функции печени или заболеваниями, влияющими на всасывание витамина К, интервалы измерений могут быть менее 4 нед. Назначение новых или отмена ранее принимаемых лекарственных препаратов требует проведения дополнительных измерений МНО. При длительной терапии коррекция проводится до недельной дозы варфарина в соответствии с приведенной выше таблицей. Если требуется коррекция дозы, то следующее измерение МНО необходимо проводить через 1 или 2 нед после коррекции. После этого измерения продолжают до достижения 4-недельных интервалов.

Дети: терапия антикоагулянтами у детей проводится под наблюдением педиатров. Дозы подбираются в соответствии с приведенной ниже таблицей.

МНО	Мероприятия
1-й день, если спонтанное МНО=1–1,3	Начальная доза — 0,2 мг/кг массы тела, при нарушении функции печени — 0,1 мг/кг массы тела
Дни со 2-го по 4-й	
1,1–1,3	Повторить начальную дозу
1,4–1,9	50% начальной дозы
2–3	50% начальной дозы
3,1–3,5	25% начальной дозы
>3,5	Прекратить прием препарата до достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение в дозе, составляющей 50% предыдущей дозы
Поддерживающее лечение	
1,1–1,4	Повысить недельную дозу на 20%
1,5–1,9	Повысить недельную дозу на 10%
2–3	Без изменений
3,1–3,5	Снизить недельную дозу на 10%
>3,5	Прекратить прием препарата до достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение в дозе на 20% ниже предыдущей

Плановые операции: пре-, пери- и постоперационная антикоагулянтная терапия проводится, как указано ниже. Определить МНО за 1 нед 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, если МНО >4,0;
- за 3 дня до операции, если МНО= 3,0–4,0;
- за 2 дня до операции, если МНО=2,0–3,0.

Определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5–1,0 мг витамина К₁ перорально или в/в, если МНО >1,8. Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции.

Продолжить п/к введение низкомолекулярного гепарина в течение 5–7 дней после операции с сопутствующим возобновленным приемом варфарина.

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

гиперчувствительность к варфарину или любому из вспомогательных веществ, острое кровотечение, склонность к кровотечениям (болезнь Виллебранда, гемофилия, тромбоцитопения и нарушения функции тромбоцитов), во избежание риска развития тяжелых кровотечений на протяжении 72 ч после обширных оперативных вмешательств, в течение 48 ч в послеродовой период, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность и цирроз печени, нелеченная или неконтролируемая АГ, недавнее внутримозговое кровоизлияние, состояние здоровья, предрасполагающее к внутримозговому кровоизлиянию, например аневризма

мозговых артерий, аневризма аорты, тенденция к падению, люмбальная пункция, операции на ЦНС или глазные операции, желудочно-кишечные или почечные кровотечения и их осложнения, дивертикулез или злокачественные опухоли, варикозное расширение вен пищевода, инфекционный эндокардит или экссудативный перикардит, деменция, психозы, алкоголизм и другие ситуации, когда комплаентность может быть недостаточной и терапия антикоагулянтами не может проводиться достаточно безопасно.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

частота возникновения побочных реакций имеет следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); крайне редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным).

Нарушения со стороны системы кровообразования и лимфатической системы: часто — геморрагия; нечасто — анемия; редко — кумариновый некроз, синдром пурпурных пальцев, эозинофилия; крайне редко — васкулит.

Нарушения со стороны респираторной системы, торакальные и медиастинальные расстройства: крайне редко — кальцификация трахеи.

Нарушения со стороны пищеварительного тракта: часто — тошнота, рвота, диарея, боль в области живота.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: крайне редко — обратимое повышение уровня печеночных ферментов, холестатический гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: крайне редко — обратимая алопеция, сыпь, экзема, крапивница, некроз кожи.

Нарушения со стороны репродуктивной и мочевыделительной системы: крайне редко — приапизм, нефрит, уролитиаз, тубулярный некроз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: крайне редко — аллергические реакции (обычно сыпь), зуд.

В постмаркетинговый период отмечали следующие побочные реакции: лихорадка, субдуральная гематома, гемоторакс, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение из прямой кишки, рвота кровью, панкреатит, мелена, пурпура, эритематозный отек кожи, приводящий к экхимозу, инфаркту и некрозу кожи, гематурия, снижение гематокрита.

Чаще всего поступают сообщения (1–10%) о такой побочной реакции, как кровотечение, которое развивается у около 8% пациентов, ежегодно принимающих варфарин. Умеренные кровотечения возникают ежегодно у 6%, тяжелые кровотечения — у 1% и фатальные — у 0,25% пациентов. Наиболее частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния — нелеченная или неконтролируемая АГ. Вероятность кровотечения повышается, если МНО значительно выше целевого уровня. Если кровотечение началось при МНО, находящемся в пределах целевого уровня, это означает существование других сопутствующих условий, которые необходимо исследовать.

Кумариновый некроз — редкое ($< 0,1\%$) осложнение при терапии варфарином. Некроз обычно начинается с потемневшей припухлости кожи нижних конечностей или ягодиц, но может появляться и в других местах. Позже такие поражения становятся некротическими.

90% таких пациентов — женщины. Поражения отмечают с 3-го по 10-й день приема и этиология допускает недостаточность антитромботического протеина С или S. Прирожденная недостаточность этих протеинов может быть причиной осложнений. По этой причине прием варфарина следует начинать одновременно с введением гепарина и в низких начальных дозах. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекращают и продолжают введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

Синдром пурпурных пальцев — очень редкое осложнение при приеме варфарина. Это характерно для пациентов-мужчин с атеросклеротическими заболеваниями. Допускают, что варфарин вызывает геморрагии атероматозных бляшек, приводящие к микроэмболии. Выявляют симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошвы стоп, такие поражения сопровождаются жгучей болью. Прием варфарина следует прекратить, поражения кожи обычно постепенно исчезают.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

в случае необходимости быстрого антитромботического эффекта рекомендуется начинать лечение с введения гепарина. Затем введение гепарина продолжают с одновременным приемом варфарина в течение 5–7 дней, пока МНО не будет сохраняться на целевом уровне в течение как минимум 2 дней.

Во время приема оральных антикоагулянтов чаще всего поступают сообщения о такой побочной реакции, как кровотечение. Варфарин следует назначать с осторожностью пациентам, у которых существует риск возникновения серьезных кровотечений (например при одновременном применении НПВП, после недавно перенесенного ишемического инсульта, бактериального эндокардита, желудочно-кишечного кровотечения). Наибольшими факторами риска возникновения кровотечений являются высокий уровень антикоагуляции (МНО $> 4,0$), возраст старше 65 лет, нестабильное МНО, недавно перенесенное желудочно-кишечное кровотечение, неконтролируемая АГ, цереброваскулярные заболевания, серьезные болезни сердца, тенденция к падению, анемия, злокачественная опухоль, травма, почечная недостаточность, сопутствующий прием других лекарственных средств. Все пациенты, принимающие варфарин, должны регулярно измерять МНО. Пациентам с повышенным риском возникновения кровотечений требуются более частое измерение МНО, более тщательный подбор дозы для достижения желаемого МНО и более короткая длительность терапии. Пациенты должны быть предупреждены о мерах минимизации риска возникновения кровотечения, а также немедленно сообщать врачу о возникновении и симптомах кровотечения.

Чрезвычайно важными являются измерение МНО, консультация врача и снижение дозы или отмена препарата.

При высоком МНО снижают дозу либо прекращают терапию варфарином. Иногда необходимо продолжить терапию антикоагулянтами. Следует измерять МНО в течение 2–3 дней, чтобы удостовериться, что он снизился. Другие антитромботические лекарственные средства следует применять с особой осторожностью из-за

повышенного риска возникновения кровотечения.

Обязательным условием терапии варфарином является строгое соблюдение назначенной дозы препарата.

Возникновение кровотечения может свидетельствовать о передозировке варфарина. Неожиданное кровотечение при приеме в терапевтических дозах должно быть исследовано и МНО необходимо контролировать.

Антикоагуляцией после ишемического инсульта повышает риск вторичного кровоизлияния в мозг. У пациентов с фибрилляцией предсердий длительная терапия варфарином полезна, но риск ранней повторной эмболии низкий, поэтому перерыв в лечении после ишемического инсульта оправдан. Лечение варфарином необходимо возобновлять через 2–14 дней после ишемического инсульта, в зависимости от размера инфаркта и АД. У пациентов с эмболическими инсультами или неконтролируемой АГ лечение варфарином следует прекратить на 14 дней.

Перед хирургическими операциями, если нет риска развития серьезных кровотечений, операция может проводиться при МНО <2,5. Перед хирургическими операциями, если есть риск серьезного кровотечения, прием варфарина следует прекращать за 3 дня до операции.

При необходимости продолжения антикоагулянтной терапии, например, при тромбозах, угрожающей жизни, МНО должно быть снижено до <2,5 и начата терапия гепарином.

Если операция необходима и прием варфарина не может быть прекращен за 3 дня до операции, отмена антикоагуляции должна проводиться с помощью низких доз витамина К.

Возобновление терапии варфарином зависит от риска возникновения постоперационного кровотечения.

Прием варфарина не следует прекращать перед рутинными стоматологическими операциями, такими как удаление зуба.

Лечение пациентов с пептической язвой желудка необходимо проводить с особой осторожностью, учитывая высокий риск возникновения кровотечения. Таких пациентов необходимо регулярно обследовать и информировать о том, как распознать кровотечение и, в случае его возникновения, какие необходимо предпринять меры.

Пациенты с алкоголизмом, а также больные с деменцией могут быть неспособны придерживаться необходимого режима приема варфарина. В случае употребления большого количества алкоголя повышается опасность гипотромбинемии и развития кровотечений.

Резистентность к варфарину отмечают очень редко. Таким пациентам для достижения терапевтического эффекта необходимо от 5 до 20 обычных доз варфарина. Если прием варфарина недостаточно эффективен, следует установить другие более достоверные причины: отсутствие приема препарата, взаимодействие с другими лекарственными препаратами или пищевыми продуктами, а также лабораторные ошибки.

У пациентов с наследственной недостаточностью антитромботического протеина С в начале терапии варфарином существует риск развития некроза кожи. У таких пациентов терапия должна начинаться без дозы насыщения варфарина, даже если пациенту вводят гепарин. Пациентам с наследственной недостаточностью антитромботического протеина S также рекомендовано начинать терапию варфарином медленно.

Лечение пациентов пожилого возраста следует проводить с особой осторожностью. Необходимо удостовериться в способности пациента придерживаться строгих правил при приеме препарата. Печеночный метаболизм, равно как и синтез факторов свертывания у лиц пожилого возраста, снижается. Вследствие этого легко может наступить чрезмерный эффект варфарина. Лечение следует начинать с осторожностью. Необходимо принять к сведению сопутствующий прием лекарственных препаратов во избежание нежелательных взаимодействий.

Многие лекарственные средства и продукты питания взаимодействуют с варфарином и влияют на протромбиновое время. Прием любых лекарственных средств, включая ОТС-препараты, является основанием для усиления контроля за уровнем МНО. Следует предупредить пациентов о необходимости информировать лечащего врача перед началом приема любых лекарственных средств, в том числе растительных лекарственных средств и витаминных препаратов.

Гипертиреоз, лихорадка и некомпенсированная сердечная недостаточность могут усиливать эффект варфарина. В случае гипотиреоза эффект варфарина может быть снижен. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью эффект варфарина усиливается. В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить к усилению или снижению эффекта варфарина. Во всех этих случаях следует осуществлять мониторинг клинического состояния пациента и уровня МНО.

Пациенты с мутацией гена, который кодирует фермент CYP 2C9, имеют более длительный T_{1/2} варфарина. Таким пациентам требуются более низкие дозы препарата, так как при приеме обычных терапевтических доз повышается риск кровотечения.

Влияние таких факторов, как уменьшение массы тела, острое заболевание и прекращение курения, могут усилить эффект варфарина, поэтому может потребоваться снижение дозы.

Увеличение массы тела, диарея и рвота, наоборот, снижают эффект варфарина, поэтому может потребоваться повышение дозы.

Препарат содержит лактозу. При редкой наследственной непереносимости галактозы, лактазной недостаточности Лаппа или мальабсорбции глюкозы/галактозы применение препарата не показано.

Следует избегать одновременного применения с соком из клюквы и другими продуктами, которые содержат клюкву, поскольку они значительно усиливают эффект варфарина.

Во время терапии варфарином уровень потребления витамина К с едой должен оставаться неизменным.

Больше всего витамина К содержится в зеленых овощах и зелени, таких как листья чая (но не заваренный чай), зелень амаранта, авокадо, эндивий, горох, чайот, кочанная капуста, зеленый лук, плоды киви, кориандр, кожура огурца (но не огурец без кожуры), листовая капуста, салат-латук, репа, листья мяты, оливковое масло, брокколи,

петрушка, шпинат, фисташки, красные морские водоросли, лук, брюссельская капуста, репейное масло, листья горчицы, соевые бобы, соевое масло, водяной кресс.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами. Не влияет.

Применение в период беременности или кормления грудью. Варфарин проникает через плаценту. Терапия варфарином у беременных может вызывать варфариновую эмбриопатию (назальная гипоплазия и хондродисплазия), если варфарин принимать в период органогенеза (с 6-й по 12-ю неделю), и даже после этого он может быть причиной нарушений в развитии ЦНС. Варфарин может вызывать геморрагии плода, особенно в конце беременности и во время родов. Варфариновая эмбриопатия, как описывается, отмечается в 4–6% случаев, если варфарин применять в период беременности, вероятность ее возникновения повышается при приеме суточной дозы более 5 мг. Таким образом, варфарин противопоказан в период беременности. Опасность приема варфарина для плода следует тщательным образом оценивать относительно риска для матери в случае неприменения варфарина. Антитромботическая терапия в период беременности должна проводиться индивидуально под тщательным наблюдением соответствующих специалистов.

Варфарин не проникает в грудное молоко, потому кормление грудью можно продолжать во время терапии варфарином.

Дети. Терапия антикоагулянтами у детей проводится под наблюдением педиатров.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

варфарин взаимодействует со многими лекарственными препаратами.

При сочетанном применении с антитромботическими или гемостатическими средствами последние могут усилить фармакологический эффект варфарина, что повышает риск возникновения кровотечений. Стрептокиназа и альтеплаза противопоказаны пациентам, принимающим варфарин.

При применении варфарина следует избегать приема ингибиторов тромбина, нефракционированных гепаринов и их производных, гепаринов с низкой молекулярной массой, фондапарина, ривароксабана, антагонистов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, простаглицина, ингибиторов обратного захвата серотонина, эрлотиниба, метилфенидата, пероральных контрацептивов. Если это невозможно, данные лекарственные средства следует назначать с осторожностью под усиленным клиническим и лабораторным контролем.

Всасывание и энтерогепатическая циркуляция варфарина могут изменяться под воздействием некоторых лекарственных препаратов, например колестирамина. Возможна как индукция (противоэпилептические или противотуберкулезные препараты), так и ингибирование (амиодарон или метронидазол) эффекта варфарина. В некоторых случаях прекращение индукции или ингибирования печеночных ферментов может также изменить баланс терапии варфарином. Некоторые лекарственные препараты могут вытеснить варфарин из соединений с белками плазмы крови, что повышает свободную фракцию, и, как следствие, метаболизм и выведение варфарина усиливаются, приводя к снижению эффекта (кроме пациентов с заболеваниями печени). Фармакодинамическое взаимодействие отмечают при одновременном приеме с препаратами, которые влияют на тромбоциты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол и большинство НПВП). Первичный и вторичный гемостаз может вызывать у пациента склонность к сильным кровотечениям. Пенициллины в высоких дозах оказывают такой же эффект. Анаболические стероиды, азапропазон, эритромицин и некоторые цефалоспорины непосредственно снижают уровень витамин К-зависимого синтеза факторов свертывания и усиливают эффект варфарина. Прием витамина К с едой снижает эффект варфарина. Уменьшение абсорбции витамина К, обусловленное, например, диареей, может потенцировать действие варфарина. Пациенты, которые употребляют неадекватное количество пищевых продуктов, содержащих витамин К, зависимы от витамина К₂, который производится кишечной микрофлорой. У таких пациентов большинство антибиотиков могут снизить способность кишечной микрофлоры производить витамин К₂, что приводит к усилению эффекта варфарина. При алкоголизме с сопутствующими поражениями печени потенцируется действие варфарина. Хинин, содержащийся в воде «Тоник», также может усиливать эффект варфарина. Лактулоза может потенцировать эффект варфарина при длительном применении.

В случае необходимости временного обезболивания пациентам, получающим варфарин, рекомендуется назначать парацетамол или опиаты.

Варфарин может усилить действие пероральных гипогликемических средств — производных сульфонилмочевины.

Следующие лекарственные препараты, как известно, изменяют эффект варфарина

Усиление эффекта: аллопуринол, амиодарон, амоксицилин, аргатробан, ацетилсалициловая кислота, азапропазон, азитромицин, витамин А, безафибрат, декстропропексифен, дигоксин, дисульфирам, доксицилин, эритромицин, этопозид, витамин Е, фенофибрат, фенилбутазон, фепразон, флуконазол, флуороурацил, флутамид, флувастатин, флувоксамин, гатифлоксацин, гемфиброзил, грепафлоксацин, ифосфамид, противогриппозная вакцина, альфа- и бета-интерферон, изониазид, итраконазол, капецитабин, карбоксиуридин, цефамандол, цефалексин, цефметазол, цефменоксим, цефперазон, цефуроксим, кетоконазол, хинидин, хинин, кларитромицин, клофибрат, хлоралгидрат, кодеин, латамоксеф, лефлуноמיד, лепирудин, левофлоксацин, ловастатин, метолазон, метотрексат, метронидазол, миконозол (также гель оральный), моксалатам, моксифлоксацин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, оксифенбутазон, омепразол, парацетамол (эффект очевиден после 1–2 нед постоянного приема), прогунил, пропафенон, пропранолол, рофекоксиб, рокситромицин, целекоксиб, циметидин, симвастатин, ципрофлоксацин, сульфафеназол, сульафуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол-триметоприм, сульфинпиразон, сульфифенур, сулиндак, стероидные (анаболические или андрогенные) гормоны, циклофосфамид, тамоксифен, тегафур, тетрациклин, толментин, трамадол, трастузумаб, троглитазон, зафирлукаст, НПВП (такие как ибупрофен, кетопрофен, напроксен, диклофенак, индометацин и пироксикам),

декстротироксин, вальпроат.

Снижение эффекта: азатиоприн, барбитураты, витамин С, диклосацилин, дизопирамид, фенобарбитал, гризеофульвин, карбамазепин, клоксацелин, хлорталидон, хлордиазепоксид, меркаптопурин, месалазин, митотан, нафцилин, невирапин, примидон, рифампицин, циклоспорин, спиронолактон, тразодон.

Лечение препаратами растительного происхождения также может усиливать эффект варфарина, например экстракт гинкго (*Ginkgo biloba*), экстракт чеснока (*Allium sativum*), препараты донг квай (*Angelica sinensis*, содержит кумарины), экстракт папайи (*Carica papaya*) или даншен (*Salvia miltiorrhiza*), или уменьшать его, например женьшень (*Panax spp.*) или экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*). Это вызвано способностью зверобоя к индукции энзимов, которые метаболизируют лекарственные препараты. Поэтому препараты растительного происхождения, которые содержат зверобой, не рекомендуется принимать одновременно с варфарином. Эффект может сохраняться в течение 2 нед после прекращения приема препаратов растительного происхождения. Если пациент уже принимает экстракт зверобоя, необходимо измерять уровень МНО и прекратить прием экстракта зверобоя. Поскольку МНО может повыситься при отмене экстракта зверобоя, его следует тщательным образом контролировать. Может возникнуть необходимость в коррекции дозы варфарина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА:

в случаях постепенной передозировки обычно достаточно прекратить прием препарата для достижения целевого уровня МНО. При острой передозировке не рекомендуется опорожнение желудка из-за опасности кровотечения. Повторно назначают активированный уголь для предотвращения всасывания и энтерогепатической циркуляции варфарина. При назначении активированного угля витамин К, который может понадобиться позже, следует вводить парентерально (в/в). В случае кровотечения действие варфарина может быть прекращено введением витамина К, концентрата фактора свертывания или свежезамороженной плазмы. Если пероральные антикоагулянты показаны в будущем, необходимо избегать высоких доз витамина К, превышающих 10 мг, поскольку пациенты становятся резистентными к варфарину в течение 2 нед.

При терапии передозировки принимают такие меры:

При отсутствии клинически значимого кровотечения	
Уровень МНО	Рекомендации
<5,0	Пропустить следующую дозу варфарина и возобновить терапию в более низкой дозе при достижении целевого уровня МНО
5,0–9,0	Пропустить 1–2 дозы варфарина и возобновить терапию в более низкой дозе при достижении целевого уровня МНО или пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К ₁ 2,5 мг перорально
>9,0	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К ₁ в дозе 3–5 мг перорально
Показана быстрая отмена (например перед операцией)	
Уровень МНО	Рекомендации
5,0–9,0 и операция плановая	Прекратить прием варфарина и назначить витамин К ₁ 2–4 мг перорально. Примерно за 24 ч до операции можно дать дополнительную дозу 1–2 мг перорально
Показана очень быстрая отмена	
Уровень МНО	Рекомендации
Сильное кровотечение или сильная передозировка (например МНО >20,0)	Назначить витамин К в дозе 10 мг путем медленной в/в инфузии. Также в зависимости от срочности ситуации показаны свежезамороженная плазма или концентрат протромбинового комплекса. При необходимости можно повторить введение витамина К ₁ каждые 12 ч

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

при температуре 15–25 °С.