

## БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ: ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИХ РАЗВИТИЯ (результаты проспективного 15-летнего наблюдения)

Е.С. КРОПАЧЕВА, к.м.н., О.А. ЗЕМЛЯНСКАЯ, к.м.н., Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор,  
А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, д.б.н., профессор, Е.Н. КРИВОШЕЕВА  
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва

Несмотря на длительный клинический опыт, кровотечения у больных, принимающих антагонисты витамина К, по-прежнему остаются основной опасностью терапии. При этом даже наличие у больного факторов риска геморрагических осложнений не должно являться единственным основанием для отказа от антикоагулянтной терапии. Сложность оценки частоты кровотечений обусловлена в первую очередь различными подходами к их классификации. Для больных, находящихся на длительной антикоагулянтной терапии, для оценки безопасности лечения наряду с фатальными и жизнеугрожающими важен учет малых и клинически значимых небольших геморрагий. На основании 15-летнего проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что частота всех геморрагических осложнений составила 8,66/100 пациенто-лет, больших кровотечений — 2,98/100 пациенто-лет, а клинически значимых — 2,62/100 пациенто-лет. По результатам дискриминантного анализа предикторами развития больших и клинически значимых геморрагических осложнений у больных, длительно принимающих варфарин, являются прием ингибиторов протонного насоса, лабильное МНО на протяжении терапии, реци-

дивирующие малые геморрагии в анамнезе и терапия амиодароном. На основании 15-летнего проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что малые геморрагические осложнения составляют треть от всех кровотечений и не связаны с последующим развитием у больных клинически значимых и больших кровотечений. На основании проспективного наблюдения выявлено увеличение частоты геморрагических осложнений при добавлении одного и двух антиагрегантов к терапии варфарином. Частота больших и небольших клинически значимых геморрагических осложнений при тройной антитромботической терапии составила 24/100-пациенто-лет, что было выше, чем в подгруппах монотерапии варфарином и при сочетании варфарина с одним антиагрегантом (4,4 и 8,47% соответственно). Анализ локализации кровотечений выявил, что при тройной антитромботической терапии наибольшее число кровотечений произошло из верхних или нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Проведенный расчет относительного риска подтвердил, что тройная антитромботическая терапия достоверно повышала риск развития желудочно-кишечных кровотечений в 3,02 раза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** варфарин, предикторы кровотечений, тройная антитромботическая терапия

### ВВЕДЕНИЕ

Высокий риск тромбоэмболических осложнений определяет необходимость назначения антикоагулянтной терапии больным с фибрилляцией предсердий, венозным тромбозом и ис-

кусственными клапанами сердца [1, 2]. В настоящее время в качестве пероральных антикоагулянтов врачу доступны антагонисты витамина К и прямые пероральные антикоагулянты (ингибиторы X-фактора и пероральный ингибитор тромбина). Долгое время варфарин

являлся единственным таблетированным антикоагулянтом, но и в настоящее время он по-прежнему может считаться основным препаратом для рутинной клинической практики [3].

Оборотной стороной любой антитромботической терапии является повышение риска геморрагических осложнений [4–8]. Попытки стратификации риска кровотечений привели к разработке шкал, которые в свое время были валидизированы на больших когортах пациентов. Последние рекомендации очередной раз подчеркивают некорректность использования шкалы риска кровотечений для отказа от антикоагулянтной терапии, предлагая ориентироваться на возможность устранения модифицируемых факторов риска. Однако ни возраст, ни наличие сердечно-сосудистого заболевания, хронической болезни почек не являются модифицируемыми факторами. Актуальным также является вопрос о кумулятивном риске кровотечений на протяжении антикоагулянтной терапии, связанном со старением пациентов, коморбидностью и полипрагмазией.

Для больных, перенесших чрескожные коронарные вмешательства и получающих двойную антитромбоцититарную терапию, в 2011 г. Bleeding Academic Research Consortium была предложена новая классификация BARC. Она включила в себя, наряду с фатальными и большими кровотечениями, такие виды, как малые незначимые геморрагии, не требующие консультации врача и усиления системы наблюдения, а также такие кровотечения, которые, будучи значимы для больного, не достигли критериев большого кровотечения. Деление всех геморрагических осложнений на большие, небольшие клинически значимые и малые было предусмотрено и в крупнейшем регистре больных с фибрилляцией предсердий GARFIELD [9].

Целью настоящего исследования явилось на основании проспективного 15-летнего наблю-

дения за пациентами, получающими терапию варфарином, оценить частоту развития больших и клинически значимых геморрагических осложнений, а также выявить клинические предикторы развития кровотечений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### *Критерии включения*

В лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии ФГБУРКНПК МЗ РФ на протяжении последних 15 лет создана система патронажа и осуществляется проспективное наблюдение за больными, принимающими антагонисты витамина К. В настоящее исследование включено 315 пациентов, имеющих показания для длительной терапии варфарином: фибрилляция предсердий (ФП), тромбоз глубоких вен и/или тромбоз эмболия легочной артерии (ТГВ/ТЭЛА), искусственные клапаны сердца. Всем пациентам варфарин назначался в соответствии с существующим алгоритмом подбора индивидуальной дозы с достижением целевых значений МНО [10]. На протяжении периода наблюдения значения МНО после подбора дозы контролировались 1 раз в 4–6 недель. Период наблюдения составил от 1 до 15 лет, в среднем  $6,9 \pm 4,75$  года.

Основой проводимого анализа послужили данные клинико-лабораторного обследования, информация о сопутствующей терапии, а также значения МНО в период подбора терапевтической дозы варфарина и на протяжении всего периода наблюдения. Дизайн исследования представлен на *рисунке 1*.

**Конечные точки:** на протяжении периода наблюдения фиксировались геморрагические осложнения (ГО) в соответствии с критериями, принятыми как определение «больших», «клинически значимых» и «малых» в регистре больных с фибрилляцией предсердий GARFIELD (*табл. 1*) [9].

**ТАБЛИЦА 1. Определение типа кровотечений**

<p><b>Большие геморрагические осложнения</b></p>	<p>Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из нижеперечисленного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• снижением гемоглобина на <math>\geq 2</math> г/дл, или</li> <li>• потребностью в гемотрансфузии <math>\geq 2</math> доз крови</li> <li>• имеющее клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное)</li> <li>• фатальное</li> </ul>
<p><b>Небольшие клинически значимые геморрагические осложнения</b></p>	<p>Явное кровотечение, не достигшее критериев «большого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента</p>
<p><b>Малые геморрагические осложнения</b></p>	<p>Все другие кровотечения, не соответствующие критериям «больших» и «небольших клинически значимых» ГО</p>

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ коагулограммы с определением протромбинового времени по Квику и расчет МНО проводился в лаборатории клинических проблем атеротромбоза непосредственно после получения образца крови. Для измерения уровня МНО был использован тромбопластин «STA Neoplastin Plus» (Diagnostica Stago, Франция) с международным индексом чувствительности 1,25.

Значение TTR (Time in Therapeutic Range) — время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне — рассчитывалось традиционным методом как число значений МНО, разделенное на общее число измерений за время наблюдения. Результат представлялся в виде процентов. Значения МНО оценивались как лабильные, в случае если величина среднего квадратичного отклонения показателя МНО была  $\geq 1,0$  (без учета значений МНО в начале лечения при подборе дозы варфарина).

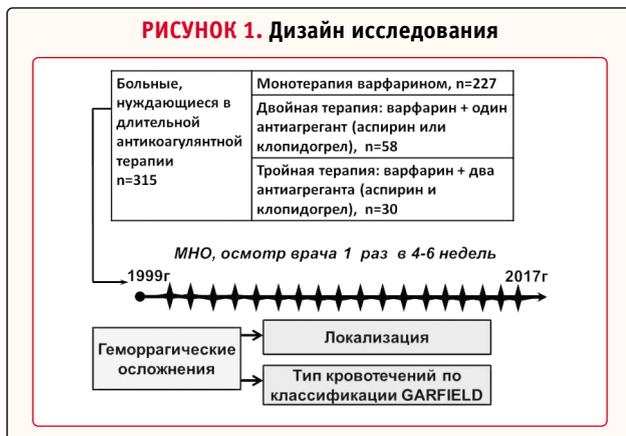
## СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Статистический анализ данных проводился с использованием статистических программ STATISTICA<sup>10</sup>. Для оценки достоверности межгрупповых различий был использован непараметрический критерий Манна — Уитни, а также точный критерий Фишера и критерий  $\chi$ -квадрат. Для определения прогностической значимости показателей использовалась процедура пошагового дискриминантного анализа. На основании процедуры логической регрессии рассчитывался относительный риск. Использовались общепринятые критерии достоверности различий. Результаты представлены в виде процентов или  $M \pm SD$ .

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В исследование было включено 315 больных (181 мужчина и 134 женщины) в возрасте от 28 до 84 лет (средний возраст  $63,1 \pm 10,1$  го-

**РИСУНОК 1. Дизайн исследования**



да). Клиническая характеристика больных представлена в *таблице 2*.

У большинства включенных в исследование больных показанием к терапии варфарином была фибрилляция предсердий (87,3%). Подавляющее большинство больных относилось к категории высокого риска тромбоэмболических осложнений, средняя сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составила 3,2 ± 1,76. Доля пациентов, получавших варфарин в связи с перенесенными ТТВ/ТЭЛА, составила 4,4%.

**ТАБЛИЦА 2. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование**

Показатель	Всего n = 315
Возраст, лет (M ± SD)	63,1 ± 10,1
Возраст > 75 лет (%)	10,5
Мужчины/женщины (%)	57,5/42,5
<i>Показания к терапии варфарином:</i>	
— Фибрилляция предсердий (%)	87,3
— ТГВ/ТЭЛА (%)	4,4
— Другое (%)	8,3
Для больных ФП средний балл по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (M ± SD)	3,2 ± 1,76
Больные ФП с суммой баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2 (%)	86,7
Ишемический инсульт/системные эмболии в анамнезе (%)	15,6
Артериальная гипертония (%)	74,3
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время) (%)	37,5
Операция реваскуляризации миокарда в анамнезе (ЧКВ или АКШ) (%)	19,0
Хроническая сердечная недостаточность (%)	26,7
Сахарный диабет (%)	26,3
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (%)	16,2
Хроническая обструктивная болезнь легких (%)	8,6
Монотерапия варфарином (%)	72,1
Сочетание варфарина с одним антиагрегантом (аспирин или клопидогрел) (%)	18,4
Сочетание варфарина с двумя антиагрегантами (%)	9,5
Среднее TTR, (M ± SD)	76,5 ± 10,4
Больные, имевшие среднее значение TTR < 70% (%)	14,9%
<p><i>Примечание. ФП — фибрилляция предсердий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АКШ — аорто-коронарное шунтирование.</i></p>	

Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречалась артериальная гипертония (у 74,3%) и ИБС, имевшаяся место у 37,5% больных. Практически каждый пятый из включенных пациентов перенес операцию реваскуляризации миокарда (в большинстве случаев ЧКВ), в связи с чем более одной четверти пациентов (27,9%) получали двойную или тройную антитромботическую терапию. У каждого четвертого были признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарный диабет. Нарушение функции почек со снижением уровня СКФ менее 60 мл/мин отмечалось у 16,2% пациентов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

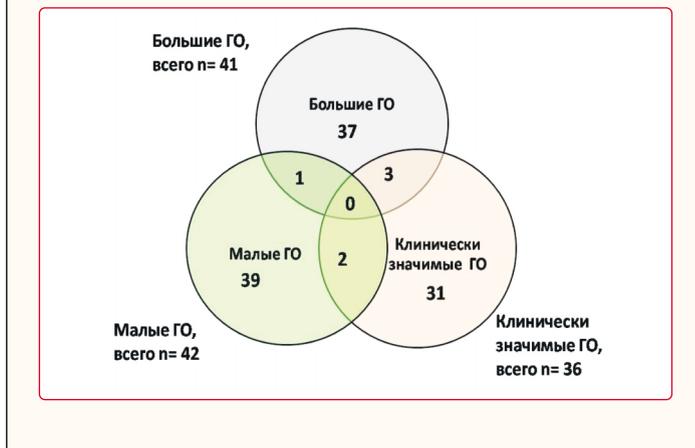
За все время наблюдения у 119 пациентов были зарегистрированы геморрагические осложнения. Частота событий из расчета на 100 пациенто-лет, а также частота различных типов ГО в процентах представлена в *таблице 3*. Частота всех геморрагических осложнений составила 8,66/100 пациенто-лет.

Как представлено в *таблице 3*, на протяжении 15-летней терапии варфарином у 196 па-

циентов не было кровотечений, а у 119 пациентов отмечались различные геморрагические осложнения: малые ГО (n = 42), клинически значимые (n = 36) и большие ГО (n = 41).

Истинно малые кровотечения не требуют специального обследования, лечения и усиления наблюдения. Они могут носить характер «привычных», требовать временной отмены варфарина, однако в большинстве случаев решение об этом принимается пациентом самостоятельно. Подобные кровотечения составили примерно треть от всех геморрагий и в основном были представлены десневой кровоточивостью. При этом, как показано на *рисунке 2*, малые геморрагические осложнения

**РИСУНОК 2. Структура кровотечений у больных на протяжении терапии варфарином**



**ТАБЛИЦА 3. Геморрагические осложнения у больных на протяжении терапии варфарином**

Типы кровотечений	n	% от общего числа ГО	кровотечений/100 пациенто-лет
Все кровотечения	119		8,66
Большие ГО	41	34,4	2,98
Клинически значимые ГО	36	30,3	2,62
Малые ГО	42	35,3	3,06

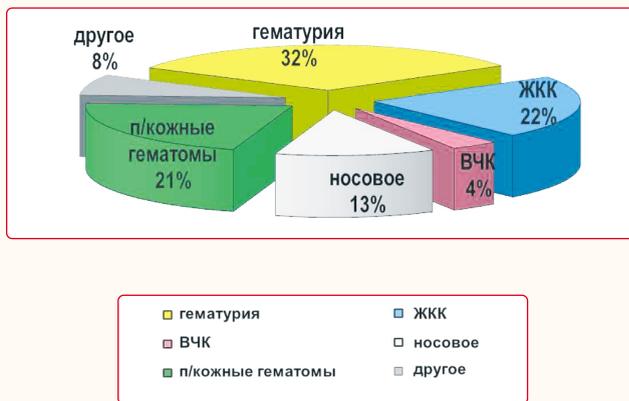
не влияли на безопасность дальнейшей терапии — только у 1 пациента малые геморрагии предшествовали развитию большого и у 2 — клинически значимого кровотечения.

В дальнейший анализ были включены 77 пациентов, перенесших большие или клинически значимые ГО, а в качестве группы сравнения была использована группа из 196 больных, переживших период наблюдения без кровотечений.

При анализе локализации больших или клинически значимых ГО было выявлено, что наиболее часто регистрировалась гематурия ( $n = 26$ ), второй «излюбленной» локализацией был желудочный тракт ( $n = 18$ ), также часто регистрировали подкожные гематомы ( $n = 16$ ). За время наблюдения было зарегистрировано 3 церебральных кровотечения, из них 2 геморрагических инсульта (1 — фатальный и 1 посттравматический — субдуральная гематома) (рис. 3).

Группа больных, перенесших большие и клинически значимые ГО: по полу и возрасту данная группа не отличалась от пациентов, переживших период наблюдения без кровотечений. Частота основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний была сопоставима в обеих подгруппах. Анализ проводимой терапии показал, что процент назначения двойной и тройной антитромботической терапии также был сопоставим. По результатам однофакторного анализа параметрами, связанными с развитием больших и клинически значимых ГО, оказались лабильное МНО на протяжении терапии, рецидивирующие малые геморрагии в анамнезе и снижение СКФ (СКД-ЕРІ)  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (табл. 4).

**РИСУНОК 3. Локализация больших и клинически значимых геморрагических осложнений у больных, получавших варфарин**



При анализе сопутствующей терапии была выявлена связь между развитием кровотечений с использованием ингибиторов протонного насоса (причем данная взаимосвязь отмечалась вне связи с комбинированной антитромботической терапией). Также достоверно чаще пациенты, перенесшие кровотечения за время наблюдения, принимали амиодарон и нестероидные противовоспалительные средства (под использованием НПВС понимался пероральный прием или прием в виде ректальных свечей, по крайней мере, 1 раз в неделю или потребность в курсовом 3—5-дневном приеме минимум 2 раза в год).

### **ИПН-ингибиторы протонного насоса, НПВС-нестероидные противовоспалительные средства**

С целью поиска предикторов развития больших и клинически значимых кровотечений на фоне длительной терапии варфарином был проведен пошаговый дискриминантный анализ, в который были включены 9 переменных, значение  $p$  для которых было менее 0,2. Ими оказались следующие параметры: лабильное

**ТАБЛИЦА 4. Клиническая характеристика больных, перенесших большие или клинически значимые ГО и переживших период наблюдения без ГО**

Показатель	Больные, перенесшие большие и значимые ГО, n = 77	Не было ГО за время наблюдения n = 196	p
Возраст, лет (M ± SD)	63,1 ± 9,47	62,4 ± 10,0	0,7
Возраст > 75 лет (%)	9,1	9,2	1,0
Мужчины/женщины (%)	63,6/36,4	58,7/41,3	0,8
Для больных ФП средний балл по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (M ± SD)	3,3 ± 1,68	3,2 ± 1,83	0,8
Артериальная гипертония (%)	76,6	71,4	0,6
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время) (%)	57,1	39,8	0,12
Хроническая сердечная недостаточность (%)	29,9	27,0	0,8
Сахарный диабет (%)	23,4	26,5	0,8
Ишемический инсульт в анамнезе (%)	14,2	14,3	1,0
Ишемическая болезнь мозга (%)	31,2	18,9	0,09
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	24,7	12,2	0,048
Рецидивирующие малые геморрагии в анамнезе	13,0	2,6	0,003
Лабильное МНО*	41,6	16,3	0,0011
Монотерапия варфарином (%)	70,1	73,0	0,9
Сочетание варфарина с одним антиагрегантом (аспирин или клопидогрел) (%)	18,2	19,9	0,9
Сочетание варфарина с двумя антиагрегантами (%)	11,7	7,1	0,16
Терапия амиодароном** (%)	13,0	3,6	0,0124
Терапия ИПН (вне связи с комбинированной антитромботической терапией) (%)	31,2	7,3	0,0001
Прием НПВС*** (%)	6,5	1,0	0,024
Злоупотребление алкоголем (%)	31,2	19,4	0,12

\* Значения МНО оценивались как лабильные в случае, если величина среднего квадратического отклонения показателя МНО была ≥ 1,0.

\*\* Терапия амиодароном — ежедневный пероральный прием в дозе 200 мг, включая 30 дней после отмены последней дозы, или однократное внутривенное введение препарата в дозе 1000 мг с целью восстановления синусового ритма при пароксизме ФП.

\*\*\* Прием НПВС-пероральный прием или прием в виде ректальных свечей, по крайней мере, 1 раз в неделю или потребность в курсовом 3—5 дневном приеме как минимум 2 раза в год.

**ТАБЛИЦА 5. Предикторы развития больших и клинически значимых кровотечений у больных, длительно принимающих варфарин**

Дискриминантный анализ		
Признак	F-remove	p-level
Терапия ингибиторами протонного насоса (как связанная, так и не связанная с комбинированной антитромботической терапией)	14,1	0,0002
Лабильное МНО*	9,25	0,0025
Рецидивирующие малые геморрагии в анамнезе	6,42	0,011
Терапия амиодароном**	4,46	0,035

\* Значения МНО оценивались как лабильные в случае, если величина среднего квадратичного отклонения показателя МНО была  $\geq 1,0$ .

\*\* Терапия амиодароном — ежедневный пероральный прием в дозе 200 мг, включая 30 дней после отмены последней дозы, или однократное внутривенное введение препарата в дозе 1000 мг с целью восстановления синусового ритма при пароксизме ФП.

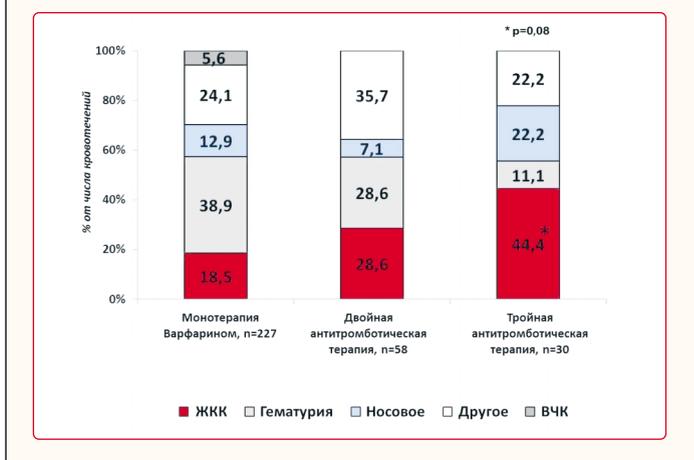
МНО, рецидивирующие малые геморрагии в анамнезе, ИБС, ишемическая болезнь мозга, СКФ (СКД-ЕРІ)  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, злоупотребление алкоголем, терапия амиодароном, терапия ИПН, использование НПВС. По результатам дискриминантного анализа предикторами развития больших и клинически значимых кровотечений у больных, длительно принимающих варфарин, были прием ИПН, лабильное МНО на протяжении терапии, наличие рецидивирующих малых геморрагий в анамнезе и терапия амиодароном (табл. 5).

За время наблюдения 88 пациентов принимали комбинированную антитромботическую терапию: сочетание варфарина с одним (n = 58) или двумя антиагрегантами (n = 30). Основанием для подобного назначения служили проведенное ЧКВ, стабильная ИБС, а также мультифокаль-

ный атеросклероз с поражением различных сосудистых бассейнов.

При исходном сравнении подгрупп было выявлено преимущественное наличие мужчин среди больных, получавших комбинированную терапию. Очевидным также является достоверно более высокий процент ИБС в этой подгруппе (табл. 6).

**РИСУНОК 4. Локализация больших и небольших клинически значимых ГО в зависимости от типа антитромботической терапии**



**ТАБЛИЦА 6. Характеристика больных в зависимости от назначения сочетания варфарина с одним или двумя антикоагулянтами**

Показатель	Монотерапия варфарином n = 227 (1)	Двойная антитромботическая терапия n = 58 (2)	Тройная антитромботическая терапия n = 30 (3)	p 1—2	p 1—3
Длительность терапии, лет (M ± SD)	6,5 ± 3,9	3,1 ± 2,16	1,43 ± 0,73	0,6	0,09
Возраст, лет (M ± SD)	63,5 ± 7,36	62,4 ± 8,95	60,8 ± 8,56	1,0	0,9
Мужчин/женщины (%)	48,9/51,1	77,6/22,4	83/16,7	0,5	0,02
Для больных ФП средний балл по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (M ± SD)	3,0 ± 1,37	4,3 ± 1,32	3,5 ± 1,45	0,08	0,7
Артериальная гипертония (%)	75,3	74,1	63,6	1,0	0,9
ИБС (ОКС в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время) (%)	18,9	86,2	83,3	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
Хроническая сердечная недостаточность (%)	18,9	50	36,7	<b>0,007</b>	0,11
<i>Частота геморрагических осложнений (из расчета на 100 пациенто-лет)</i>					
Большие и клинически значимые ГО	4,40	8,47	24	1,0	0,52
Большие ГО	2,44	3,63	8,0	0,8	1,0
Клинически значимые ГО	1,96	4,84	16,0	0,5	0,23
ЖКК	0,89	2,42	10,7	0,5	0,08
<i>Примечание. ФП — фибрилляция предсердий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острые коронарные синдромы, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение.</i>					

При оценке частоты развития больших и клинически значимых ГО было выявлено прогрессивное увеличение частоты событий при добавлении к варфарину одного и двух антиагрегантов соответственно. Частота больших и клинически значимых ГО при тройной АТТ составила 24/100 пациенто-лет, что было выше, чем в подгруппах монотерапии варфарином и при сочетании варфарина с одним антиагрегантом (4,4 и 8,47 соответственно). При этом при отдельной оценке различных типов ГО было выявлено, что это увеличение в основном связано с увеличением числа клинически значимых ГО.

Анализ локализации кровотечений на фоне моно- и комбинированной антитромботичес-

кой терапии выявил, что основная локализация ГО при монотерапии варфарином — это урогенитальный тракт, в то время как для тройной антитромботической терапии наибольшее число кровотечений произошло из верхних или нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (рис. 4).

Учитывая выявленную высокую частоту развития ЖКК на фоне комбинированной антитромботической терапии, с помощью логической регрессии был рассчитан относительный риск развития данного осложнения. В статистическую процедуру расчета были включены все желудочно-кишечные кровотечения (как из верхних, так и из нижних отделов ЖКТ), со-

ответствующие критериям больших и клинически значимых ГО.

Двойная антитромботическая терапия, включающая прием варфарина с одним любым антиагрегантом, достоверно не повышала риск развития ЖКК. Тройная антитромботическая терапия (сочетание варфарина с двумя антиагрегантами) достоверно повышала риск развития ЖКК в 3,02 раза (табл. 7).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время врачу для длительной антикоагулянтной терапии доступны антагонисты витамина К и новые пероральные антикоагулянты. Однако варфарин по-прежнему является основным препаратом для рутинной клинической практики. Так, по результатам наблюдательных исследований он назначался от трети до половины всех больных с впервые выявленной ФП [1–3, 11].

Наше исследование было начато 15 лет назад, когда антагонисты витамина К не имели альтернативы в качестве препарата для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений. При этом больные нашего исследования не являются искусственно отобранной когортой, но представляют собой обычных пациентов, обращающихся к врачу-кардиологу. Подавляющее большинство включенных в исследование больных — это пациенты с ФП, имеющие высокий риск ишемического инсульта и системных эмболий в связи с нали-

чием у них таких факторов риска, как артериальная гипертония, ИБС, ХСН и СД.

При принятии решения о профилактике тромбоэмболических осложнений необходимо оценить соотношение риска инсульта и крупных кровотечений, способных вызвать инвалидность и даже смерть пациента. В последние годы было предложено несколько шкал для стратификации риска геморрагических осложнений у больных, принимающих варфарин [12–15]. Основу их составляют такие общепризнанные факторы риска, как пожилой возраст, геморрагические осложнения в анамнезе, нарушение функции печени и почек, которые одновременно являются и факторами риска тромбоэмболий [7, 16–18]. Однако существующие шкалы имеют свои ограничения и не всегда обладают высокой предсказательной значимостью [7, 15, 19].

Современные рекомендации подчеркивают некорректность использования шкалы риска кровотечений для отказа от антикоагулянтной терапии, предлагая ориентироваться на возможность устранения модифицируемых факторов риска. Но ряд факторов (возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая болезнь почек) скорректировать невозможно.

По данным крупных исследований, выполненных еще в 1990–2000-х гг., частота больших кровотечений при терапии варфарином составляет от 1,3 до 6,0% в год [7, 12, 20–23]. При анализе исследований новых перораль-

**ТАБЛИЦА 7. Относительный риск развития желудочно-кишечного кровотечения у больных, принимающих комбинированную антитромботическую терапию**

Риск развития желудочно-кишечных кровотечений	ОР	95% ДИ	р
Двойная антитромботическая терапия vs монотерапии варфарином	1,42	0,5—4,8	0,6
Тройная антитромботическая терапия vs монотерапии варфарином	3,02	1,2—9,1	0,029

Примечание. ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

ных антикоагулянтов (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) частота больших кровотечений в группах варфарина достигала 4%, а частота внутричерепных кровоизлияний, включая геморрагический инсульт, — 0,35–0,75% в год [5, 24, 25].

Оценка частоты развития ГО осложняется различными подходами к их классификации. Традиционные шкалы тяжести кровотечений TIMI, GUSTO, HORIZONS-AMI разработаны авторами одноименных исследований для оценки кровотечений у больных с ОКС. При этом и между ними есть отличия в оценке величины снижения гемоглобина, объема гемотрансфузии, учета локализации кровотечения. Факторы риска кровотечений, возникающие в ограниченный период наблюдения за больными с ОКС, получающими многокомпонентную антитромботическую терапию, включающую тромболитики и гепарин, вряд ли можно экстраполировать на больных, получающих хроническую (в большинстве случаев пожизненную) антикоагулянтную терапию. Для оценки безопасности такой терапии очень важны факторы риска малых кровотечений, досаждающих больному и порой являющихся необоснованной причиной отмены антикоагулянтов.

Для больных, перенесших чрескожные коронарные вмешательства и получающих двойную антитромбоцитарную терапию, в 2011 г. Bleeding Academic Research Consortium была предложена новая классификация BARC, включившая в себя наряду с фатальными и большими кровотечениями такие виды, как малые незначимые геморрагии, а также такие кровотечения, которые, будучи значимы для больного, не достигли критериев большого кровотечения. Классификация BARC в первую очередь ориентирована на больных, перенесших ЧКВ при всех типах ОКС [26–28], и вопрос о том, насколько правомочно переносить ее критерии оценки на больных, получающих

длительную антикоагулянтную терапию, остается открытым.

В классификации, предложенной еще в конце прошлого века Fihn и впоследствии дополненной [20, 21], для оценки безопасности длительной антикоагулянтной терапии использованы 3 категории: большие, жизнеугрожающие и малые геморрагические осложнения. Деление всех геморрагических осложнений на большие, небольшие клинически значимые и малые было предусмотрено и в крупнейшем регистре больных с фибрилляцией предсердий GARFIELD [9]. Несомненным достоинством данной шкалы является учет и определение малых и клинически значимых кровотечений.

Проспективное наблюдение за больными, получающими терапию варфарином, показало, что истинно малые, не требующие дополнительного обследования и лечения, геморрагические осложнения составляют треть от всех кровотечений и не связаны с последующим развитием у больных клинически значимых и больших кровотечений. Это те кровотечения, которые при всем своем беспокойстве для больного не могут быть основанием для отказа от антикоагулянтной терапии и при отработанной системе патронажа позволяют пациенту самому принимать решение о необходимости временной отмены варфарина.

Важным представляется также оценка кровотечений, которые не соответствовали критериям истинного большого, но при этом потребовали вмешательства врача, — это т. н. клинически значимые ГО. Эта категория также традиционно оставалась за рамками оценки многих классических шкал.

При суммарной оценке больших и клинически значимых ГО было выявлено, что частота подобных событий составила 5,6/100 пациенто-лет. Фатальное кровотечение в нашем исследовании было одно — фатальный геморрагический инсульт у больного с ХСН, произо-

шедший после имплантации кардиовертера-дефибриллятора, возможно связанный с нестабильными значениями МНО, обусловленными переходом с терапии низкомолекулярным гепарином на варфарин.

По результатам дискриминантного анализа предикторами развития больших и клинически значимых ГО у больных, длительно принимающих варфарин, были прием ИПН, лабильное МНО на протяжении терапии, наличие рецидивирующих малых геморрагий в анамнезе и терапия амиодароном.

Основой безопасности терапии варфарином является нахождение значений МНО внутри целевого диапазона. Выполненные еще на рубеже веков работы [20, 21, 28, 29] продемонстрировали драматичное увеличение риска ГО при повышении МНО, а исследование SPIRIT [30] показало, что риск внутричерепного кровоизлияния возрастает в 1,37 раза при увеличении МНО на каждые 0,5 единицы выше терапевтического диапазона. Потенциально опасным повышением считается уровень МНО выше 4,0 [31–33]. Оценка исследований и регистров последних лет также продемонстрировала связь развития крупных кровотечений с отсутствием нахождения значений МНО внутри терапевтического диапазона [34–36].

Известно, что даже при отработанной системе патронажа существуют пациенты, значения МНО у которых имеют значительные колебания. С практической точки зрения важно у такого больного уточнить возможные причины лабильных значений МНО, такие как сопутствующая лекарственная терапия, употребление в пищу биологических активных добавок, злоупотребление алкоголем. Среди сопутствующих заболеваний, которые могут ухудшать стабильность антикоагуляции, следует иметь в виду нарушение функции почек и усугубление ХСН. Кроме того, важно помнить о том, что доза варфарина является генетически детерми-

нированной, и результатами многочисленных исследований показана связь между развитием кровотечений и генетически обусловленным изменением метаболизма варфарина [37–39].

Развитием чрезмерной гипокоагуляции объясняется и риск кровотечений вследствие межлекарственных взаимодействий.

Связь развития геморрагических осложнений с приемом омепразола описана в ряде работ [40–42]. Американской организацией по контролю за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами (FDA) было подтверждено, что прием омепразола может замедлять выведение варфарина, что приводит к повышению МНО и тем самым провоцирует развитие кровотечения. Механизм данного межлекарственного взаимодействия связан с ферментом CYP2C19. Пациенты, получающие лечение омепразолом и варфарином, нуждаются в тщательном мониторинге значений МНО. При этом в отличие от омепразола назначение рабепразола не связано с развитием чрезмерной гипокоагуляции и кровотечениями [40, 42]. В нашем исследовании подавляющее большинство больных, кроме двух пациентов, принимали омепразол, а результаты проведенного дискриминантного анализа указывают на наличие достоверной связи развития кровотечений с приемом омепразола.

Предиктором развития геморрагических осложнений при терапии варфарином оказалась терапия амиодароном, причиной чему также является взаимодействие двух препаратов через систему цитохрома P450 [43–45]. Субанализ исследования ARISTORLE показал, что у пациентов, принимавших варфарин совместно с амиодароном, достоверно реже значения МНО находились в целевом диапазоне [46]. Для амиодарона характерны длительный период полувыведения и большая индивидуальная вариабельность чувствительности к препарату. При этом врачи часто не учитыва-

ют возможные различные способы приема (внутривенный или пероральный, как постоянный, так и с целью купирования пароксизма ФП). Ранее нами было продемонстрирована связь развития чрезмерной гипокоагуляции в результате передозировки варфарина с приемом амиодарона [47]. При этом результатами многофакторного анализа было определено, что важен учет любого способа приема амиодарона (как пероральный, так и внутривенный), в том числе пероральный прием в дозе 600 мг и выше хотя бы однократно за 30 дней до начала терапии варфарином, а также прекращение ежедневной терапии амиодароном в течение месяца до начала приема варфарина. Также оценивался данный показатель и в настоящем исследовании, показавшем связь терапии амиодароном с развитием кровотечений.

Ожидаемым был обнаруженный нами результат связи анамнеза рецидивирующих малых геморрагий с развитием кровотечений в период лечения. При этом в подавляющем большинстве случаев подобный анамнез являлся предвестниками небольших, но клинически значимых кровотечений. Чаще всего это были носовая кровоточивость и подкожные гематомы. Из всех 41 больных, перенесших большие ГО, только у 3 имелись малые геморрагии в анамнезе. Ранее нами было показано, что рецидивирующие малые геморрагии в анамнезе не показали себя предиктором развития больших кровотечений, но были достоверно связаны с развитием рецидивирующих малых геморрагических осложнений на фоне терапии, что еще раз подчеркивает неправомерность назначения или отказа от антикоагулянтной терапии у таких больных [19],

За время наблюдения 88 пациентов принимали комбинированную антитромботическую терапию: сочетание варфарина с одним или двумя антиагрегантами.

Специальных исследований, посвященных дифференцированной оценке различных типов кровотечений при тройной антитромботической терапии, не так много, но все они свидетельствуют о повышении как общего числа кровотечений, так и больших ГО на фоне тройной антитромботической терапии [48–57].

Присоединение одного и двух антиагрегантов к терапии варфарином приводит к увеличению суммарной частоты больших и клинически значимых ГО, что согласуется с работами других авторов [7, 48–57]. При этом было выявлено, что это увеличение в основном обусловлено ростом клинически значимых ГО, но небольших кровотечений. Однако малое число наблюдений не позволяет говорить о достоверности выявленной взаимосвязи.

Известно, что наиболее частыми локализациями геморрагических осложнений при терапии АВК являются урогенитальный тракт и слизистая носа [19, 20, 28]. Важным с практической точки зрения представляется тот факт, что присоединение к терапии варфарином антиагрегантов драматически сказалось на увеличении числа желудочно-кишечных кровотечений. При отдельной оценке локализаций ГО было выявлено, что при тройной антитромботической терапии наибольшее число кровотечений произошло из верхних или нижних отделов ЖКТ. Проведенный расчет относительного риска подтвердил этот факт. Тройная антитромботическая терапия (сочетание варфарина с двумя антиагрегантами) достоверно повышала риск развития ЖКК в 3 раза. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов: продемонстрировано увеличение риска кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ на фоне присоединения антиагрегантов к варфарину [49–53].

При этом двойная антитромботическая терапия, включающая прием варфарина с одним

любим антиагрегантом, достоверно не повышала риск развития ЖКК, что также согласуется с другими исследованиями [54–56]. Накопленные данные о сопоставимости профиля эффективности двойной и тройной терапии при драматическом увеличении числа ГО на фоне последней свидетельствуют о сокращении сроков комбинированной терапии у больных с ФП, подвергнутых ЧКВ, что нашло отражение в обновленных рекомендациями Европейского общества кардиологов [57].

## ВЫВОДЫ

1. На основании 15-летнего проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что частота всех геморагических осложнений составила 8,66/100 пациенто-лет, больших кровотечений — 2,98/100 пациенто-лет, а клинически значимых — 2,62/100 пациенто-лет.
2. По результатам дискриминантного анализа предикторами развития больших и клинически значимых геморагических осложнений у

больных, длительно принимающих варфарин, являются прием ингибиторов протонного насоса, лабильное МНО на протяжении терапии, рецидивирующие малые геморрагии в анамнезе и терапия амиодароном.

3. На основании 15-летнего проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что малые геморагические осложнения составляют треть от всех кровотечений и не связаны с последующим развитием у больных клинически значимых и больших кровотечений.
4. Частота больших и клинически значимых геморагических осложнений при тройной антитромботической терапии составила 24/100 пациенто-лет, что было выше, чем при монотерапии варфарином и сочетании варфарина с одним антиагрегантом (4,4 и 8,47 соответственно)
5. Тройная антитромботическая терапия (сочетание варфарина с двумя антиагрегантами) достоверно повышала риск развития желудочно-кишечных кровотечений в 3,02 раза.



## ИСТОЧНИКИ

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012.
2. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e637S-68S. doi: 10.1378/chest.11-2306. pmid: 22315274.
3. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Larsen TB. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25: 1236-1244.
4. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2007, 29, 115(21): 2689-96.
5. Hylek EM, Held C, Alexander JH et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 63(20): 2141-7.
6. White RH, McKittrick T, Takakuwa J et al. Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy. National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Arch Intern Med*, 1996, 156(11): 1197-201.
7. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and

- bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 2012, 33(12): 1500-10.
8. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med*, 1996, 124(11): 970-9.
  9. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *AHJ*, 2012, 163(1): 13-19.
  10. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009, 8(6).
  11. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. *Thrombosis and Haemostasis*, 2016, 116: 777-1002.
  12. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(2): 173-80.
  13. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(4): 395-401.
  14. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*, 2006, 151(3): 713-9.
  15. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(8): 1460-7.
  16. Apostolakis S, Lane DA, Buller H, Lip GY. Comparison of the CHADS2, CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Thromb Haemost*, 2013, 110(5): 1074-9.
  17. Marcucci M, Lip GY, Nieuwlaat R et al. Stroke and bleeding risk co-distribution in real-world patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Am J Med*, 2014, 127(10): 979-986.
  18. Mennuni MG, Halperin JL, Bansilal S et al. Balancing the Risk of Bleeding and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention (from the AVIATOR Registry). *Am J Cardiol*, 2015, 116(1): 37-42.
  19. Морева О.В., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б. и соавт. Факторы риска рецидива кровотечений при терапевтических значениях международного нормализованного отношения у больных, длительно получающих варфарин. *Кардиология*, 2016, 56(2): 40-46.
  20. Fihn SD, McDommel M, Matin D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*, 1993 Apr 1, 118(7), 511-20.
  21. Mhairi Copland, Walker I.D., Campbell R., "Oral Anticoagulation and Hemorrhagic Complications in an Elderly Population With Atrial Fibrillation" *Arch Intern Med* 2001, 161 61(17): 2125-8.
  22. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 1994, 154(13): 1449-1457.
  23. Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E et al. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population based cohort. *J Intern Med*, 1997, 242(6): 497-503.
  24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Salim Yusuf et al and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, September 17, 361: 1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa090556123.
  25. Manesh RP, Mahaffey KW, Jyotsna Garg et al and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
  26. Vranckx P, White HD, Huang Z et al. Validation of BARC Bleeding Criteria in Patients With Acute Coronary Syndromes: The TRACER Trial. *J Am*

- CollCardiol*, 2016, 67(18): 2135-44. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.05.
27. Choi JH, Seo JM, Lee DH et al. Clinical utility of new bleeding criteria: a prospective study of evaluation for the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*, 2015, 65(4): 324-9. doi: 10.1016/j.jcc.2014.06.011.
  28. Луськова Е.В., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и соавт. Показатели гемостаза и прогноз тромботических и геморрагических осложнений у больных ИБС после плановых чрескожных коронарных вмешательств. *Кардиологический вестник*, 2015, 10(3): 54-63.
  29. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors. *Arch Intern Med*, 1993, 153: 1557-1562.
  30. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of a prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *G Ital Cardiol*, 1997, 27(3): 231-43.
  31. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology*, 1999, 53(6): 1319-27.
  32. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. *Arch Intern Med*, 1999, 159(12): 1322-1328.
  33. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333(1): 5-10.
  34. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*, 1996, 348: 423-428.
  35. Fitzmaurice DA, Accetta G, Haas S, et al. GARFIELD-AF Investigators «Comparison of international normalized ratio audit parameters in patients enrolled in GARFIELD-AF and treated with vitamin K antagonists. *Br J Haematol*, 2016 Aug, 174(4): 610-23.
  36. Diener HC. Executive Steering Committee of the SPORTIFF III and V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(4): 279-93.
  37. Gage BF, Eby C, Johnson JA et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84: 326-331.
  38. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anti-coagulant effect of warfarin. *Blood*, 2005, 105(2): 645-9. Epub 2004 Sep 9.
  39. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*, 2005, 106(7): 2329-33.
  40. Shirayama T, Shiraishi H, Kuroyanagi A et al. Interaction between Warfarin and Proton Pump Inhibitors. *International Journal of Clinical Medicine*, 2014, 5: 836-843.
  41. Uno T, Sugimoto K, Sugawara K and Tateishi T. The Role of Cytochrome P2C19 in R-Warfarin Pharmacokinetics and Its Interaction with Omeprazole. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2008, 30: 276-281.
  42. Hata M, Shiono M, Akiyama K et al. Incidence of drug interaction when using proton pump inhibitor and warfarin according to cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) genotype in Japanese. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 63(1): 45-50.
  43. McDonald MG, Au NT, Wittkowsky AK, Rettie AE. Warfarin-amiodarone drug-drug interactions: determination of [I](u)/K(I,u) for amiodarone and its plasma metabolites. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(4): 709-1.
  44. Heimark LD, Wienkers L, Kunze K et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans». *Clin Pharmacol Ther*, 1992, 51(4): 398-407.
  45. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*, 2005, 165(10): 1095-106.
  46. Flaker G, Lopes RD, Hylek E et al. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with

# ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



[www.warfarin.ru](http://www.warfarin.ru) 18+

- Калькулятор CHA2DS2-VASc on-line
- Калькулятор HAS-BLED on-line
- Калькулятор расчёта дозы Варфарина on-line
- Вопросы – ответы специалиста
- Рекомендации по ведению пациентов, принимающих Варфарин
- Анонсы антитромботических школ компании «Такеда»



#### Сокращённая информация по применению

**Торговое название:** ВАРФАРИН НИКОМЕД. **МНН:** Варфарин. **Лекарственная форма:** таблетки, 2,5 мг. **Показания к применению:** лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза, эмболии лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов после инфаркта миокарда; профилактика тромбозов и эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика проходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Способ применения и дозь:** Варфарин назначается 1 раз в сутки желательно в одно и то же время. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению. **Противопоказания:** установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность, тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков С и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами, бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепным кровоизлиянием. **Наиболее частые побочные эффекты:** очень часто: кровоточивость; часто: гиперчувствительность, повышенная чувствительность к варфарину после длительного применения, рвота, тошнота, диарея. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** лихорадка, гипертиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени могут усиливать действие варфарина. При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен. В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить как к усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной печёночной недостаточности эффект варфарина усиливается. Во всех вышеперечисленных состояниях должно проводиться тщательное мониторирование уровня МНО. Не следует принимать варфарин пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции в связи с наличием в составе препарата лактозы. Лечение пациентов пожилого возраста должно проводиться с особыми предосторожностями, т.к. синтез факторов свёртывания и печёночный метаболизм у таких пациентов снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: +7 (495) 933 5511, ф.: +7 (495) 502 1625  
[www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru), [www.warfarin.ru](http://www.warfarin.ru).

Варфарин Никомед: рег. уд. № П N013469/01. Дата выпуска рекламы: апрель 2017.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
На правах рекламы



- atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(15): 1541-50.
47. Кропачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В. и др. Быстрые темпы насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз*, 2015, 1: 74-86.
  48. Prudhvi K, Rao VD, Jain RK. Study on incidence of bleeding in hospitalized patients after antithrombotic therapy at a tertiary care hospital. *J Assoc Physicians India*, 2013, 61(2): 110-3.
  49. Mennuni MG, Halperin JL, Bansilal S et al. Balancing the Risk of Bleeding and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention (from the AVIATOR Registry). *Am J Cardiol*, 2015, 116(1): 37-42.
  50. Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH. «Triple therapy» rather than «triple threat»: a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest*, 2011, 139(2): 260-70.
  51. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A et al. Risk and Benefits of Triple Therapy in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation Requiring Oral Anticoagulation: A Meta-Analysis of 16 Studies. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(6): 611-622.
  52. Manzano-Fernandez S, Pastor FJ, Martín F et al. Increased major bleeding complications related to triple antithrombotic therapy usage in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary artery stenting. *Chest*, 2008, 134(3): 559-67.
  53. Khurram Z, Chou E, Minutello R et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol*, 2006 Apr, 18(4): 162-4.
  54. Saheb KJ, Deng BQ, Hu QS et al. Triple antithrombotic therapy versus double antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients requiring chronic oral anticoagulation: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(13): 2536-42.
  55. D'Ascenzo F, Taha S, Moretti C. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2015, 115(9): 1185-93.
  56. Chen CF, Chen B, Zhu J, Xu YZ. Antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients requiring oral anticoagulant treatment. A meta-analysis. *Herz*, 2015, 40(8): 1070-83. doi: 10.1007/s00059-015-4325-0.
  57. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.