

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «Менеджмент ризиків при використанні варфарину для
профілактики утворення згустків крові в пацієнтів з серцевою
патологією»**

Виконала: здобувач вищої освіти

5 курсу, групи 11801

226 Фармація, промислова фармація

Кадамова Мавлуда Мансур кизи

Керівник: к.мед.н., доц. Афанасьєва І.О.

Рецензент:

Київ – 2026

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. Теоретичні основи менеджменту ризиків при застосуванні варфарину у пацієнтів із серцево-судинними патологіями	
1.1. Загальна характеристика варфарину та клінічне значення його застосування.....	7
1.2. Клінічні показання до застосування варфарину.....	8
1.3. Ускладнення терапії варфарином та фактори ризику передозування.....	11
1.4. Фактори, що впливають на ефективність і безпеку терапії варфарином.....	12
1.5. Лікарські взаємодії, фармакогенетика та моніторинг варфарину.....	13
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Матеріали та дизайн дослідження	34
2.2. Методи дослідження та клініко-аналітичний матеріал.....	37
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
3.1. Аналіз результатів анкетування фармацевтів щодо менеджменту ризиків при застосуванні варфарину	39
3.2. Аналіз клінічного випадку пацієнта, який отримував антикоагулянтну терапію варфарином.....	59
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	63
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	64
ДОДАТКИ.....	73
SUMMARY.....	78

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

MHB – міжнародне нормалізоване відношення

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

АСК – ацетилсаліцилова кислота

АТ – артеріальний тиск

ЧСС – частота серцевих скорочень

ХСН – хронічна серцева недостатність

ІМ – інфаркт міокарда

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

ФП – фібриляція передсердь

ТГВ – тромбоз глибоких вен

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії

ВТЕ – венозні тромбоемболічні ускладнення

ППІ – інгібітори протонної помпи

CYP450 – система цитохрому P450

CYP2C9 – ізофермент цитохрому P450

CYP3A4 – ізофермент цитохрому P450

INR – International Normalized Ratio

ISI – International Sensitivity Index

PT – протромбіновий час

NOAC (НОАК) – нові оральні антикоагулянти

TTR – time in therapeutic range (час у терапевтичному діапазоні)

HAS-BLED – шкала оцінки ризику кровотеч

ORBIT – шкала оцінки ризику кровотеч

SAMe-TT₂R₂ – шкала прогнозування контролю MHB

ESC – European Society of Cardiology

ACC – American College of Cardiology

HM3 — система механічної підтримки лівого шлуночка серця (HeartMate 3).

ВСТУП

Актуальність.

Серцево-судинні захворювання залишаються однією з основних причин захворюваності та смертності у світі. Значна частка ускладнень цієї патології пов'язана з розвитком тромбоемболічних станів, які можуть призводити до інфаркту міокарда, інсульту та інших тяжких наслідків. У зв'язку з цим важливе місце у лікуванні та профілактиці таких станів займає антикоагулянтна терапія.

Одним із найбільш широко застосовуваних антикоагулянтів є варфарин, який ефективно використовується для профілактики тромбоутворення у пацієнтів із фібриляцією передсердь, після протезування клапанів серця, при тромбозах глибоких вен та інших патологічних станах.

Водночас варфарин характеризується вузьким терапевтичним індексом, значною міжіндивідуальною варіабельністю відповіді організму, а також високою ймовірністю лікарських і харчових взаємодій. Недостатній контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) або помилки у дозуванні можуть призводити як до тромбоемболічних ускладнень, так і до розвитку кровотеч.

У сучасних умовах особливої актуальності набуває питання менеджменту ризиків при застосуванні варфарину, що включає контроль терапії, попередження лікарських взаємодій, інформування пацієнтів та участь фармацевта у забезпеченні безпечного лікування.

Мета та завдання дослідження. *Метою роботи* є дослідження особливостей менеджменту ризиків при застосуванні варфарину у пацієнтів із серцево-судинною патологією.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

1. Оцінити обізнаність фармацевтів щодо ризиків варфарину
2. Проаналізувати практику фармацевтичного консультування

3. Дослідити клінічний випадок застосування варфарину

Об'єкт дослідження: застосування варфарину у пацієнтів із серцево-судинною патологією.

Предмет дослідження: менеджмент ризиків при застосуванні варфарину, включаючи лікарські взаємодії, фармацевтичне консультування та контроль ефективності терапії.

Методи дослідження. У роботі було використано бібліосемантичний, соціологічний, статистичний та графічний методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено дослідження рівня обізнаності фармацевтичних працівників щодо менеджменту ризиків при застосуванні варфарину.

Встановлено особливості фармацевтичного консультування пацієнтів при антикоагулянтній терапії та визначено основні проблемні аспекти, пов'язані з контролем лікарських взаємодій.

Досліджено клінічний випадок застосування варфарину, що дозволило оцінити ефективність та безпечність терапії в умовах реальної клінічної практики.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано підходи до підвищення ефективності та безпечності застосування варфарину шляхом удосконалення фармацевтичного консультування та менеджменту ризиків при антикоагулянтній терапії.

Апробація результатів магістерської роботи. Основні результати магістерської роботи були представлені на: Міжнародній конференції молодих науковців 2025 - Annual Young Medical Scientific Conference (AYMS Conf) - «Аналіз фармацевтичного менеджменту ризиків при застосуванні варфарину: результати анкетування фахівців» (20-21 листопада 2025 р., м. Київ); Наукова конференція з опису клінічних випадків 2026 - Clinical Annual Scientific Experience (CASE) 2026 - «Клінічний випадок застосування варфарину у пацієнта з серцево-судинною патологією» (27 лютого 2026 р., м. Київ); Весняна наукова сесія 2026 - Spring Scientific Session 2026 -

«Менеджмент ризиків при застосуванні варфарину: аналіз обізнаності фармацевтів» (29 квітня 2026 р., м. Київ).

Структура роботи.

Кількість сторінок - 79

Кількість розділів - 3

Кількість додатків - 5

Кількість рисунків - 14

Кількість таблиць - 15

Кількість використаних джерел - 59

РОЗДІЛ 1. Теоретичні основи менеджменту ризиків при застосуванні варфарину у пацієнтів із серцево-судинними патологіями

1.1. Загальна характеристика варфарину та клінічне значення його застосування

Варфарин є антикоагулянтом, який застосовується для профілактики та лікування венозного тромбозу, тромбоемболічних ускладнень, а також при таких станах, як інфаркт міокарда та фібриляція передсердь. Механізм дії варфарину полягає у пригніченні синтезу вітамін К-залежних факторів згортання крові, що зменшує її здатність до коагуляції. Для забезпечення ефективності терапії та зниження ризику побічних явищ, зокрема кровотеч, необхідний систематичний контроль протромбінового часу та міжнародного нормалізованого співвідношення (МНВ) [1].

Основними ускладненнями терапії варфарином є підвищена схильність до тромбоутворення у разі недостатньої дози та ризик кровотечі при надмірній антикоагуляції. Найбільш тяжкі кровотечі можуть виникати в шлунково-кишковому тракті або в головному мозку. Кровотечі можуть розвиватися в будь-яких органах, тому пацієнти, які отримують варфарин, повинні своєчасно інформувати лікаря про падіння, травми або появу будь-яких ознак кровотечі чи нетипових синців [2].

Для більшості пацієнтів із фібриляцією передсердь доцільним є призначення тривалої антикоагулянтної терапії, що може здійснюватися як за допомогою антагоністів вітаміну К (наприклад, варфарину), так і нових пероральних антикоагулянтів (НОАК). Антикоагулянтні засоби становлять основу фармакотерапії ФП, дозволяючи збалансувати профілактику тромбоутворення з потенційним ризиком розвитку кровотеч [3].

Варфарин є одним із небагатьох пероральних антикоагулянтів, який дозволений до застосування у жінок під час грудного вигодовування. Незважаючи на його безпеку в післяпологовому періоді, особливості підбору дози в цієї категорії пацієнтів залишаються недостатньо вивченими.

У деяких випадках після пологів може спостерігатися зниження ефективності попередньо встановлених доз варфарину, що проявляється недостатнім рівнем антикоагуляції та потребою в поступовому збільшенні дози для досягнення цільових показників. Це може бути особливо актуальним у період грудного вигодовування. Після пологів пацієнткам часто потрібна індивідуальна корекція дози варфарину, нерідко з її підвищенням порівняно з періодом до вагітності. У зв'язку з цим важливим є регулярний контроль показників згортання крові та своєчасне коригування терапії [4].

Варфарин, як антикоагулянт, може впливати на процеси згортання крові та запалення, які відіграють важливу роль у розвитку гострого панкреатиту. Запальні зміни при цьому стані супроводжуються пошкодженням судин, активацією ендотелію та підвищенням факторів, що запускають коагуляцію. У зв'язку з цим варфарин може модифікувати перебіг таких патологічних процесів.

Вважається, що при застосуванні варфарину в менших дозах можуть зменшуватися ознаки ураження підшлункової залози, знижуватися рівні маркерів запалення та ферментів, а також покращуватися мікроциркуляція в тканинах органа. Водночас при підвищенні дози варфарину такі позитивні ефекти можуть не проявлятися. Варфарин потенційно може впливати на перебіг гострого панкреатиту через свої антикоагулянтні та протизапальні властивості, що підкреслює важливість обережного дозування та контролю його застосування [5].

1.2. Клінічні показання до застосування варфарину

Варфарин є ключовим пероральним антикоагулянтом для пацієнтів із механічними серцевими клапанами. Застосування фармакогенетичних алгоритмів для прогнозування дози дозволяє підвищити ефективність і безпеку терапії. Генетичні особливості пацієнта є визначальними факторами для встановлення стабільної дози варфарину. Зокрема, однонуклеотидні

поліморфізми у генах VKORC1 та CYP2C9 модулюють антикоагулянтний ефект препарату через вплив на фармакодинаміку та фармакокінетику [6].

Фібриляція передсердь є найпоширенішою формою порушення серцевого ритму та відіграє ключову роль у розвитку інсульту, серцевої недостатності, раптової серцевої смерті й інших патологій серцево-судинної системи. Вона значно підвищує ризик тромбоемболічного інсульту, що зумовлено застоєм крові в лівому передсерді та можливістю утворення емболів, які потрапляють у мозкові судини. Тому у хворих з гострим ішемічним інсультом важливим завданням лікаря є своєчасне виявлення ФП під час обстеження [7]. Особи з фібриляцією передсердь та імплантованими біологічними клапанами серця характеризуються значним підвищенням ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень, що потребує ретельного контролю антикоагулянтної терапії [8].

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) характеризується формуванням тромбу у глибоких венах, найчастіше нижніх кінцівок. Легенева емболія (ТЕЛА) виникає у випадках, коли частина тромбу відривається та мігрує в легеневу артерію, що становить потенційну загрозу для життя. Поняття венозної тромбоемболії (ВТЕ) об'єднує ТГВ та ТЕЛА, які можуть проявлятися як окремо, так і в комбінації. ВТЕ має схильність до рецидивування й може спричиняти віддалені ускладнення, зокрема посттромботичний синдром після ТГВ або хронічну тромбоемболічну легеневу гіпертензію після ТЕЛА.

Гостра легенева емболія є загрозливим для життя патологічним станом, що розвивається у випадку потрапляння тромбу з інших ділянок судинної системи до легеневих артерій. Найчастіше джерелом емболу є тромб, сформований у глибоких венах нижніх кінцівок. При відриві частини такого тромбу відбувається його міграція в легеневий кровообіг із подальшою оклюзією артеріальних судин. Значно рідше емболізація легеневих артерій зумовлена іншими агентами, зокрема повітрям, жировою тканиною або пухлинними клітинами [1]. ТЕЛА у поєднанні з тромбозом глибоких вен розглядається як венозна тромбоемболія, що є однією з провідних причин

захворюваності та смертності у світі. До факторів ризику розвитку ТЕЛА належать як спадкові чинники (тромбофілія), так і набуті стани, включаючи тривалу іммобілізацію, оперативні втручання та онкологічні захворювання [9].

Тромбоз протезного клапана (ТПК) характеризується формуванням тромбів на механічних серцевих клапанах, що може зумовлювати їх дисфункцію та розвиток тяжких ускладнень, таких як тромбоемболія, обструкція клапана чи кардіогенний шок. Попри підвищену тромбогенність, механічні клапани відзначаються більшою довговічністю; при цьому річна захворюваність на ТПК у розвинених країнах становить 0,1–5,7%, тоді як у країнах, що розвиваються, показники є вищими. Патогенез ТПК пов'язаний із низькою механізмів, серед яких ключову роль відіграють гемодинамічні чинники [10].

Пероральні антикоагулянти широко застосовуються для профілактики інсульту, однак їх використання у пацієнтів із низькою масою тіла залишається дискусійним. У порівнянні з варфарином, прямі пероральні антикоагулянти можуть демонструвати певні відмінності за ефективністю та безпекою в цій групі пацієнтів. Зокрема, у пацієнтів із фібриляцією передсердь і низькою масою тіла застосування прямих антикоагулянтів асоціюється з меншим ризиком розвитку інсульту та значних кровотеч порівняно з варфарином. Водночас істотних відмінностей у загальній смертності та комбінованих клінічних наслідках між цими підходами не відзначається. Прямі пероральні антикоагулянти можуть бути ефективною та безпечнішою альтернативою варфарину в окремих пацієнтів із низькою масою тіла, хоча остаточний вибір терапії потребує індивідуального підходу та подальшого уточнення [11].

1.3. Ускладнення терапії варфарином та фактори ризику передозування

Варфарин може бути пов'язаний із розвитком нефропатії, яка є рідкісним, але клінічно значущим ускладненням антикоагулянтної терапії та може призводити до гострого ураження нирок.

Порушення функції нирок на тлі застосування варфарину зазвичай виникає при надмірному пригніченні згортання крові, що сприяє крововиливам у клубочках і появі еритроцитів та їхніх залишків у ниркових канальцях. Такий стан може мати серйозні наслідки, включаючи погіршення функції нирок і підвищення ризику смертності.

У зв'язку з широким використанням варфарину, особливо важливими є своєчасне виявлення можливих ускладнень, ретельний контроль показників згортання крові та корекція терапії для запобігання ураженню нирок і зниження ризиків для пацієнтів [12].

Був випадок коли підліток без показань до антикоагулянтної терапії був госпіталізований після одноразового вживання великої дози варфарину. На момент надходження серйозних скарг не було, окрім незначного періодичного головного болю. В анамнезі відзначалися тривожні та депресивні розлади, синдром Туретта, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, а також зловживання психоактивними речовинами.

Під час обстеження не було виявлено патологічних змін, а рівні ацетамінофену, саліцилатів і етанолу в крові були в межах відсутності. Згодом було зафіксовано підвищення показника згортання крові з подальшим його зростанням протягом доби. Після консультації з токсикологічним центром відповідно до клінічних рекомендацій було призначено вітамін К з метою корекції коагуляційних порушень.

Пацієнт перебував під наглядом у стаціонарі, і з часом показники згортання досягли критично високих значень, після чого було додатково призначено пероральний вітамін К. Надалі стан пацієнта стабілізувався, і після повторних аналізів його було переведено до психіатричного відділення.

Хоча існують чіткі клінічні рекомендації щодо корекції підвищеного міжнародного нормалізованого відношення у пацієнтів, які тривало отримують варфарин, доцільність застосування цих підходів у пацієнтів без показань до антикоагулянтної терапії залишається недостатньо визначеною [13].

1.4. Фактори, що впливають на ефективність і безпеку терапії варфарином

Варфарин інгібує активність комплексу VKORC1 (епоксидредуктази вітаміну K), що перешкоджає відновленню активних форм вітамінів K1 і K2. Вітамін K1 переважно знаходиться в печінці та бере участь у γ -карбоксилюванні факторів згортання крові. Натомість вітамін K2 циркулює в системному кровотоці й має ширший спектр біологічних ефектів.

Дослідження на тваринних моделях атеросклерозу показали, що додаткове введення вітаміну K2 може уповільнювати розвиток атеросклерозу та зменшувати кальцифікацію коронарних артерій. Водночас клінічних доказів ефективності цього підходу у людей поки недостатньо. Незважаючи на це, спостерігається зростання популярності безрецептурних добавок вітаміну K2, і деякі публікації пропонують їх застосування у пацієнтів, які тривалий час приймають варфарин, з метою зниження коронарної кальцифікації. Однак досі не встановлено, чи має такий підхід реальну користь у пацієнтів з атеросклерозом, які отримують варфарин або статини, а також чи впливає зменшення кальцифікації на серцево-судинні наслідки позитивно чи негативно [14].

Терапевтичний ефект варфарину може змінюватися під впливом різних чинників, зокрема особливостей харчування. У період посту під час Рамадану суттєвих змін у показниках згортання крові, включаючи міжнародне нормалізоване співвідношення та час перебування в терапевтичному діапазоні, зазвичай не спостерігається.

Водночас після завершення Рамадану можливе підвищення ризику надмірного антикоагулянтного ефекту, що проявляється збільшенням показників згортання понад терапевтичний рівень. Хоча сам період посту не має значного впливу на ефективність варфарину, після його завершення доцільним є більш ретельний контроль показників згортання крові та, за потреби, корекція дози препарату [15].

1.5. Лікарські взаємодії, фармакогенетика та моніторинг варфарину

Лікарські взаємодії між антикоагулянтами та протигрибковими засобами мають важливе клінічне значення, особливо у пацієнтів, які отримують варфарин. Азольні антимікотики, такі як флуконазол та міконазол, здатні інгібувати CYP450-залежний метаболізм варфарину, що призводить до підвищення його антикоагулянтного ефекту та, відповідно, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення.

Такі взаємодії можуть підвищувати ризик розвитку надмірної антикоагуляції та кровотеч, що вимагає ретельного лабораторного контролю та, за потреби, корекції дози варфарину. Натомість пероральний розчин ністатину, який діє локально та практично не всмоктується у системний кровотік, не впливає на метаболізм варфарину і не змінює показники МНО.

Клінічно значущі лікарські взаємодії спостерігаються переважно при застосуванні азольних антимікотиків разом із варфарином, тоді як ністатин вважається безпечнішою альтернативою з мінімальним ризиком взаємодії [16].

Фармакотерапія варфарином є складною, крім того, для нього характерні властивості, що підвищують ризик взаємодій: високе зв'язування з білками плазми, метаболізм за участю ферментів системи цитохрому P450, а також вплив на складні процеси згортання крові, активації тромбоцитів і запалення.

У зв'язку з цим варфарин має значний потенціал для взаємодії з лікарськими засобами, продуктами харчування та рослинними препаратами.

Водночас взаємодії між рослинними засобами та варфарином досі вивчені недостатньо [17].

Окрім основної фармакологічної дії, він має здатність зв'язуватися з сироватковим альбуміном та характеризується наявністю кумаринової структури, що зумовлює його флуоресцентні властивості. Це відкриває можливості для використання варфарину не лише як лікарського засобу, а й як компонента у біомедичних технологіях.

Зокрема, на його основі можуть формуватися супрамолекулярні комплекси з макроциклічними сполуками, які здатні самостійно організовуватися у наноструктури. Такі системи зберігають флуоресцентні характеристики та можуть посилювати їх при взаємодії з білками, що важливо для клітинної візуалізації. Крім того, вони здатні виступати як носії лікарських засобів, забезпечуючи ефективне завантаження та контрольоване вивільнення активних речовин, особливо в умовах зміненого рН.

Важливим аспектом є потенційні лікарські взаємодії на рівні зв'язування з білками плазми, оскільки варфарин може конкурувати з іншими сполуками за ті ж ділянки альбуміну, що впливає на їхню біодоступність та фармакологічний ефект. Подібні наноструктури не лише розширюють можливості доставки протипухлинних препаратів, але й потребують врахування можливих взаємодій при їх застосуванні [18].

Встановлено, що варфарин здатен модифікувати експресію окремих ферментів системи цитохрому P450, тоді як одночасне застосування з кверцетином або куркуміном змінює цей ефект. Зокрема, ці флавоноїди можуть пригнічувати експресію та активність ферментів CYP1A2 і CYP3A, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів. При комбінованому впливі варфарину з кверцетином і куркуміном спостерігається більш виражене зниження ферментативної активності, ніж при їх окремому застосуванні [19].

Взаємодія між варфарином і рифампіцином є добре відомою та значно впливає на ефективність антикоагулянтної терапії. У той же час дані щодо взаємодії варфарину з рифабутином обмежені, і в літературі вона описана значно менше.

Рифампіцин може суттєво знижувати антикоагулянтний ефект варфарину, ускладнюючи досягнення терапевтичних значень коагуляційних показників. Перехід на рифабутин пов'язаний із менш вираженою взаємодією з варфарином, що може сприяти більш стабільному контролю антикоагуляції.

Рифабутин характеризується слабшою взаємодією з варфарином порівняно з рифампіцином і може розглядатися як менш впливовий варіант при необхідності супутньої терапії препаратами цієї групи [20].

Тимохінон, основна біологічно активна сполука олії *Nigella sativa*, може пригнічувати активність ферменту цитохрому P450 2C9, який бере участь у метаболізмі варфарину. Це створює потенційні передумови для фармакокінетичної взаємодії між цими речовинами.

Вважається, що тимохінон здатний впливати на процеси метаболізму варфарину, зокрема на його гідроксильовання, що може змінювати концентрацію препарату в організмі. Одночасне застосування тимохінону або продуктів, що його містять, у пацієнтів, які приймають варфарин, може призводити до непередбачуваних змін у його дії та підвищувати ризик лікарських взаємодій [21].

Загалом при застосуванні пероральних антикоагулянтів відзначають різницю в ефективності та безпеці між препаратами. Апіксабан і ривароксабан пов'язані з меншим ризиком повторної тромбоемболії порівняно з варфарином, при цьому апіксабан демонструє дещо кращі показники, ніж ривароксабан.

Щодо ризику кровотеч, апіксабан характеризується більш сприятливим профілем безпеки, ніж варфарин і ривароксабан. Натомість різниця між ривароксабаном і варфарином у цьому аспекті є незначною. Загалом ці

особливості можуть враховуватися при виборі антикоагулянтної терапії у пацієнтів із венозною тромбоемболією [22].

При вперше виявленій фібриляції передсердь після кардіохірургічних втручань застосування ривароксабану не демонструє скорочення тривалості перебування в стаціонарі порівняно з варфарином.

Водночас ефективність і безпека обох препаратів є подібними, з низькою частотою серйозних ускладнень, таких як кровотечі чи тромбоемболічні події. Незначні кровотечі можуть виникати в обох випадках і зазвичай не потребують додаткових втручань.

Разом із цим ривароксабан характеризується більшою зручністю застосування та кращим сприйняттям терапії пацієнтами, хоча загальний рівень задоволеності лікуванням між підходами істотно не відрізняється.

Ривароксабан може розглядатися як альтернатива варфарину, особливо з огляду на зручність використання, при збереженні подібного профілю ефективності та безпеки [23]. Апіксабан може асоціюватися з меншим ризиком серйозних кровотеч і подібною ефективністю щодо профілактики інсульту порівняно з варфарином у пацієнтів із фібриляцією передсердь та термінальною стадією ниркової недостатності [24].

Застосування статинів як окремо, так і в поєднанні з варфарином загалом не асоціюється зі значним впливом на ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч. Наявні дані свідчать, що попередній прийом статинів також не має вираженого впливу на ймовірність таких ускладнень. Водночас при короткочасному використанні статинів може спостерігатися деяке зниження ризику кровотеч, хоча цей ефект потребує додаткового уточнення [25].

При застосуванні варфарину разом з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) може підвищуватися ризик кровотеч, тоді як тромботичні ускладнення при використанні лише варфарину не обов'язково зростають.

Спостереження показують, що відмова від ацетилсаліцилової кислоти при збереженні терапії варфарином може зменшувати частоту кровотеч, не

збільшуючи при цьому ризик тромботичних подій. Для пацієнтів з НМЗ (HeartMate 3) варфарин може застосовуватися як основа антитромботичної терапії без обов'язкового додавання АСК, що потенційно підвищує безпеку лікування [26].

Антиестрогенні препарати можуть підсилювати антикоагулянтний ефект варфарину, що підвищує ризик зміни його дії. Відомо, що поєднання варфарину з деякими антиестрогенами, зокрема тамоксифеном, є небажаним.

Водночас щодо комбінації варфарину з тореміфеном даних значно менше. У таких випадках при одночасному застосуванні можливі коливання показників згортання крові, що потребує корекції дози варфарину та ретельного контролю міжнародного нормалізованого співвідношення.

При комбінованому використанні варфарину з тореміфеном може виникати необхідність зменшення дози варфарину для підтримання стабільного антикоагулянтного ефекту та зниження ризику ускладнень [27].

Попри припущення щодо можливого впливу окремих лікарських засобів на ризик розвитку раку стравоходу, як варфарин, так і преднізолон не демонструють переконливого зв'язку з підвищенням частоти цього захворювання.

Обидва препарати широко застосовуються у клінічній практиці, однак навіть з урахуванням супутніх факторів - віку, наявності інших захворювань та супутньої медикаментозної терапії - їх використання не асоціюється зі значним зростанням ризику онкопатології стравоходу. В такому випадку ні варфарин, ні преднізолон не розглядаються як фактори, що сприяють розвитку раку стравоходу, що свідчить про відсутність їх суттєвого впливу на цей ризик [28].

У педіатричній практиці варфарин залишається одним із основних пероральних антикоагулянтів, зокрема при лікуванні пацієнтів із клапанними вадами серця. Водночас терапія варфарином пов'язана з підвищеним ризиком кровотеч, що у дівчат-підлітків може проявлятися у вигляді рясних менструальних кровотеч. Для контролю цього стану інколи застосовують

гормональні засоби, такі як норетиндрон, які сприяють пригніченню менструальної функції.

Клінічні спостереження свідчать, що при додаванні норетиндрону до стабільної терапії варфарином у пацієнток може підвищуватися міжнародне нормалізоване співвідношення, що вказує на посилення антикоагулянтного ефекту варфарину. У таких випадках нерідко виникає потреба у суттєвому зниженні дози варфарину для досягнення цільових показників коагуляції [29].

Найбільш типово мостову терапію застосовують у пацієнтів із високим ризиком тромбоутворення, зокрема при антифосфоліпідному синдромі, венозній тромбоемболії або наявності механічних клапанів серця. Часто така тактика використовується навіть через тривалий час після гострих тромботичних подій, особливо при їх повторенні.

Водночас у клінічній практиці значна частина пацієнтів, яким призначається мостова терапія, не завжди належить до групи високого тромботичного ризику. Це свідчить про можливу надмірність такого підходу в окремих випадках і необхідність більш індивідуалізованої оцінки доцільності лікування.

Додатково слід враховувати потенційні лікарські взаємодії: еноксапарин може підвищувати ризик кровотеч при поєднанні з іншими антикоагулянтами або антитромбоцитарними засобами. Це підкреслює необхідність ретельного моніторингу та зваженого підходу до вибору мостової терапії [30].

Поєднання варфарину з антибактеріальними препаратами є поширеним у клінічній практиці, однак така комбінація може суттєво впливати на його антикоагулянтний ефект і ускладнювати контроль терапії. Відомо, що різні антибіотики по-різному змінюють показники МНВ, що пов'язано з фармакокінетичними та фармакодинамічними взаємодіями.

Найбільш виражене підвищення МНВ спостерігається при одночасному застосуванні варфарину з хінолонами, сульфаніламидами та протигрибковими засобами, що значно збільшує ризик кровотеч. Менш виражений, але все ж клінічно значущий вплив мають макроліди, β -лактами,

карбапенеми, глікопептиди та оксазолідинони. Механізми цих лікарських взаємодій включають пригнічення ферментів системи цитохрому P450, зміну кишкової мікрофлори (що впливає на синтез вітаміну К), а також потенціювання антикоагулянтного ефекту варфарину.

При призначенні антибіотиків пацієнтам, які отримують варфарин, необхідний ретельний моніторинг МНВ та своєчасна корекція дози препарату з урахуванням можливих лікарських взаємодій для запобігання геморагічним ускладненням [31].

Сумісне застосування інгібіторів тирозинкінази рецептора судинного ендотеліального фактора росту (VEGFR-TKI), таких як анлотиніб і фруквінтиніб, із варфарином може супроводжуватися клінічно значущими лікарськими взаємодіями, що підвищують ризик кровотеч у пацієнтів, зокрема тих, хто отримує антикоагулянтну терапію з приводу тромбозу глибоких вен. Анлотиніб здатний пригнічувати активність ферментів системи цитохрому P450, що бере участь у метаболізмі варфарину, внаслідок чого підвищується його концентрація в крові та посилюється антикоагулянтний ефект. Фруквінтиніб не має вираженого впливу на фармакокінетику варфарину, однак при одночасному застосуванні також може підсилювати його фармакодинамічну дію.

Обидва препарати у комбінації з варфарином можуть призводити до подовження показників згортання крові і посилення антитромботичного ефекту. Це створює потенційно небезпечну ситуацію, що потребує ретельного моніторингу показників коагуляції та корекції дози варфарину при їх одночасному застосуванні [32].

У пацієнтів із протезуванням серцевих клапанів, які отримують різні дози варфарину, оцінювалися також показники запалення, такі як інтерлейкіни та інші медіатори, щоб краще зрозуміти можливий зв'язок між дозою препарату, генетичними особливостями та запальною відповіддю організму. Було виявлено, що різні генетичні варіанти VKORC1 і CYP2C9 асоціюються з відмінностями у необхідній дозі варфарину.

Крім того, рівні запальних маркерів змінювалися залежно від дози препарату: при більш високих дозах спостерігалось підвищення показників запалення, тоді як при нижчих дозах ці значення були знижені. Це свідчить про те, що варфарин може впливати не лише на систему згортання крові, але й на запальні процеси, причому цей ефект може залежати від генетичного профілю пацієнта та режиму дозування [33].

Поліморфізми гена CYP2C9 можуть змінювати швидкість метаболізму та біоактивації різних лікарських засобів, серед яких нестероїдні протизапальні препарати, фенітоїн, протидіабетичні препарати та блокатори рецепторів ангіотензину.

Особливо важливим є вплив варіабельної активності CYP2C9 на такі препарати, як варфарин і сипонімод, оскільки вона може суттєво визначати їхню терапевтичну ефективність і ризик побічних реакцій, що відображено в офіційних рекомендаціях до їх застосування [34].

Виявлено, що при ігноруванні цього алеля стандартні фармакогенетичні алгоритми можуть завищувати розраховану дозу приблизно на 30%, що підвищує ризик передозування. Включення генотипування CYP2C9*5 до алгоритмів дозволяє значно підвищити точність дозування та зменшити помилки, особливо у пацієнтів із гетерозиготним носійством [35].

Взаємозв'язок між генетичними варіантами CYP2C9 і VKORC1 та впливом на фармакокінетику і фармакодинаміку варфарину залишається складним і не до кінця вивченим, особливо в окремих популяціях.

Враховуючи це, оцінюють зв'язок між генетичними характеристиками пацієнтів і рівнем міжнародного нормалізованого співвідношення, що дозволяє краще зрозуміти, як змінюється відповідь на варфарин. Також розглядаються різні підходи до підбору дози з урахуванням генотипів, що допомагає досягати стабільних терапевтичних значень МНВ [36].

Відомо, що генетичні фактори, зокрема варіанти генів VKORC1 і CYP2C9, можуть впливати на чутливість до варфарину та необхідні дози

препарату. У пацієнтів, які тривалий час отримують варфарин, оцінюються демографічні та клінічні характеристики разом із генетичними особливостями, такими як VKORC1-1173C>T та варіанти CYP2C9.

Спостереження показують, що носії певних генотипів, зокрема гомозиготного варіанта VKORC1 T/T, потребують нижчих підтримуючих доз варфарину порівняно з іншими варіантами цього гена. Аналогічна тенденція відзначається і для окремих варіантів CYP2C9, які також асоціюються зі зменшенням необхідної дози препарату. Водночас значущого зв'язку між цими генетичними варіантами та частотою варфарин-асоційованих кровотеч не встановлено [37].

Носії варіантних алелів CYP2C9 частіше потребують корекції дози препарату, а також можуть мати підвищений ризик розвитку кровотеч у порівнянні з носіями «дикого» типу гена. Водночас для VKORC1 подібний чіткий зв'язок із ризиком кровотеч не завжди простежується, хоча його варіанти також впливають на дозування варфарину [38].

Одним із ключових ризиків при застосуванні варфарину є розвиток кровотеч, зокрема при передозуванні, при цьому фактори ризику можуть суттєво відрізнятися у різних пацієнтів.

Для оцінки цих ризиків використовують клінічні шкали, зокрема HAS-BLED, яка враховує такі параметри, як артеріальна гіпертензія, функція нирок і печінки, анамнез інсульту, схильність до кровотеч, лабільність МНО, вік та супутні фактори способу життя. Водночас не всі ці показники однаково ефективно прогнозують ризик кровотечі у пацієнтів, які отримують варфарин.

Серед значущих факторів, що асоціюються з підвищеним ризиком кровотеч, виділяють похилий вік, підвищені дози варфарину, нещодавні гострі захворювання, попередні епізоди кровотеч, а також зниження споживання їжі, що може впливати на стабільність антикоагулянтного ефекту [39].

Серед основних побічних ефектів варфарину - кровотечі різного ступеня тяжкості, включно з внутрішньочерепними та шлунково-кишковими, а також легкі синці. Пацієнти повинні отримувати рекомендації щодо контролю дрібних кровотеч та догляду за порізами і носовими кровотечами. Інші часті прояви включають нудоту, блювання, біль і здуття живота, метеоризм та зміни смаку.

Рідкісні, але тяжкі ускладнення включають некроз шкіри, синдром пурпурного пальця ноги та кальцифілаксію. Синдром пурпурного пальця ноги проявляється фіолетовими ураженнями стоп через мікроемболізацію холестерину, зазвичай через 3–8 тижнів після початку терапії. Некроз шкіри пов'язаний із дефіцитом білка C, кальцифілаксія - рідкісне ураження судин у пацієнтів із нирковою недостатністю [1].

Спонтанна внутрішньочеревна гематома шлунка є рідкісним ускладненням, яке може виникати на тлі антикоагулянтної терапії. У пацієнтів, що тривало приймають варфарин, іноді можуть розвиватися порушення системи згортання крові та кровотечі, зокрема й без явного джерела.

Деякі препарати, які застосовуються одночасно з варфарином, можуть впливати на його метаболізм і підвищувати ризик коагулопатій. У таких випадках можливе формування внутрішніх крововиливів, що можуть залишатися непомітними на початкових етапах і виявлятися лише при подальшому збільшенні їх розмірів.

Навіть за відсутності значних відхилень у стандартних показниках згортання крові ризик кровотечі повністю не виключається. Тому при тривалому застосуванні варфарину, особливо у поєднанні з іншими лікарськими засобами, важливо підтримувати уважний контроль стану пацієнта та своєчасно коригувати можливі порушення гемостазу [40].

Варфарин може бути причиною рідкісного, але потенційно небезпечного ускладнення у вигляді некрозу шкіри. Саме з варфарином найчастіше пов'язують розвиток цього стану, відомого як варфарин-

індукований некроз шкіри. У разі виникнення такого ускладнення застосування засобів для відновлення згортання крові використовується обмежено і не є рутинною практикою [41].

У порівнянні з прямими пероральними антикоагулянтами, варфарин демонструє деякі відмінності у профілі шлунково-кишкових кровотеч. Його застосування асоціюється з вищою частотою кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, ніж при використанні препаратів, таких як апіксабан, дабігатран або ривароксабан.

Водночас щодо кровотеч із нижніх відділів шлунково-кишкового тракту значущих відмінностей між варфарином і прямими пероральними антикоагулянтами не спостерігається. Також загальні показники та частота тяжких шлунково-кишкових кровотеч у більшості випадків є подібними між цими групами препаратів, хоча для деяких засобів (наприклад, апіксабану) ризик може бути нижчим. Варфарин має більш виражений вплив саме на ризик кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, тоді як у цілому профіль шлунково-кишкових кровотеч у порівнянні з іншими антикоагулянтами залишається близьким [42].

У пацієнтів із тяжкою травмою попереднє застосування варфарину може суттєво впливати на перебіг кровотечі та тактику лікування. Як антикоагулянт, він ускладнює досягнення ефективного гемостазу, що підвищує потребу в більш активних втручаннях для зупинки кровотечі. У пацієнтів, які приймали варфарин до отримання тупих травм печінки, селезінки або нирок, частіше виникає необхідність у застосуванні трансартеріальної емболізації для контролю кровотечі. Водночас потреба у відкритих хірургічних втручаннях істотно не відрізняється від пацієнтів без застосування варфарину.

Однак у частини пацієнтів, які отримували варфарин, після проведення ТАЕ може зберігатися ризик необхідності подальших оперативних втручань, що свідчить про більш складний перебіг гемостазу в цій групі. Варфарин до травми асоціюється з підвищеною потребою в мінімально інвазивних

методах контролю кровотечі, зокрема ТАЕ, тоді як роль хірургічних втручань залишається подібною до загальної популяції, що підкреслює важливість ретельного гемостатичного контролю у таких пацієнтів [43].

Фібриляція передсердь підвищує ризик розвитку деменції, однак застосування пероральних антикоагулянтів може цей ризик знижувати. При порівнянні різних підходів до антикоагулянтної терапії, зокрема варфарину та прямих пероральних антикоагулянтів (ППОАК), спостерігаються певні відмінності щодо впливу на когнітивні порушення.

У пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, які раніше не отримували антикоагулянтну терапію, порівнювали ефекти варфарину та різних ППОАК. Загалом ризик розвитку деменції виявився подібним при застосуванні обох підходів.

Водночас у деяких групах пацієнтів, зокрема у осіб старшого віку (65–74 роки) та у пацієнтів з перенесеним інсультом, застосування ППОАК асоціювалося з дещо нижчим ризиком деменції порівняно з варфарином. Серед окремих препаратів цієї групи найбільш виражений позитивний ефект у цьому аспекті спостерігався для едоксабану. Хоча загалом суттєвої різниці між варфарином і ППОАК щодо ризику деменції не виявлено, у певних категоріях пацієнтів переваги можуть мати сучасні антикоагулянти, зокрема едоксабан [44].

Міжнародне нормалізоване співвідношення вважається найбільш інформативним показником для моніторингу пацієнтів, які отримують терапію антагоністами вітаміну К. Воно використовується не лише для контролю ефективності антикоагуляції, але й для оцінки ризику кровотечі та стану системи згортання крові. Регулярний контроль рівня МНС у пацієнтів, що приймають пероральні антикоагулянти, необхідний для корекції дозування.

МНС визначається на основі протромбінового часу (ПЧ) та розраховується як відношення ПЧ пацієнта до контрольного ПЧ,

стандартизоване відповідно до міжнародного індексу чутливості (МІЧ), що рекомендований ВООЗ, за формулою:

$$\text{МНС} = (\text{ПЧ пацієнта} \div \text{ПЧ контрольної групи})^{\text{МІЧ}}.$$

Протромбіновий час, який вимірюється у секундах, відображає тривалість утворення згустку плазми за наявності іонів кальцію та тканинного тромбопластину, що активує зовнішній шлях коагуляції. Референтні значення МНС враховують варіації, пов'язані з типом коагулометра, реагентами та чутливістю активатора тканинного фактора. Цей показник є безрозмірним, а у здорових осіб зазвичай становить $\leq 1,1$.

Підтримання МНС у межах терапевтичного діапазону становить складність, з огляду на вузьке терапевтичне вікно антагоністів вітаміну К. На показники можуть впливати індивідуальні особливості пацієнта, супутні патології, харчові фактори та лікарські взаємодії. Зазвичай контроль МНС проводиться кожні 3-4 тижні, хоча у певних випадках може знадобитися більш частий моніторинг - у спеціалізованих центрах тромбозу, клініках первинної допомоги або в умовах домашнього спостереження [45].

Моніторинг МНВ є ключовим елементом контролю ефективності та безпеки антикоагулянтної терапії. Для опису змін цього показника запропоновано напівемпіричний підхід, у якому МНВ розглядається як функція часу та впливу призначеного лікування, зокрема варфарину і вітаміну К.

Такий підхід дозволяє відтворювати динаміку МНВ за допомогою відносно невеликої кількості параметрів, водночас достатньо точно відображаючи його коливання, описані у наукових джерелах. Модель демонструє високу точність щодо факторів згортання та параметрів, пов'язаних із варфарином, тоді як варіабельність, пов'язана з вітаміном К, є більшою, але прийнятною з огляду на складність біологічних процесів.

Практичне значення такого підходу полягає в можливості прогнозувати зміни МНВ залежно від добових доз варфарину, а також враховувати індивідуальні особливості пацієнта. Крім того, введення узагальненого параметра дає змогу пов'язати відповідь на терапію з фізіологічним станом організму та впливом зовнішніх факторів, що є важливим для персоналізації лікування [46].

Встановлення оптимальної дози варфарину потребує врахування індивідуальних особливостей пацієнта, таких як вік, генетичні варіації ферментів, що беруть участь у метаболізмі препарату, а також функція нирок, рівень альбуміну та інші фізіологічні показники.

Показники згортання крові (зокрема МНВ) змінюються залежно від цих факторів, тому реакція на варфарин може суттєво відрізнятися між пацієнтами. Для досягнення необхідного терапевтичного ефекту інколи потрібна нижча доза препарату, особливо за наявності зниження функції нирок. Індивідуалізований підхід до підбору дози варфарину з урахуванням клінічних та лабораторних параметрів дозволяє більш точно контролювати антикоагулянтний ефект і підвищує безпеку терапії [47].

У пацієнтів, які отримують варфарин, при розвитку біліарної обструкції може спостерігатися виражене підвищення показників ПЧ, що відображається у зростанні МНВ. Це пов'язано насамперед зі змінами функції печінки та порушенням обміну вітаміну К, що посилює антикоагулянтний ефект препарату.

Підвищення рівня білірубіну (як загального, так і кон'югованого) корелює зі збільшенням МНВ, тоді як зниження рівня альбуміну може додатково впливати на фармакокінетику варфарину через зміну його зв'язування з білками плазми. У такій ситуації фактично формується функціональна «взаємодія стан-лікарський засіб», коли патологічний процес змінює ефект препарату. При біліарній обструкції виникає підвищений ризик надмірної антикоагуляції та кровотеч, що потребує більш частого контролю

МНВ і корекції дози варфарину з урахуванням змін лабораторних показників та функціонального стану печінки [48].

Протромбіновий час є одним із найчастіше застосовуваних тестів для оцінки згортання крові в клінічній практиці. Для контролю антикоагулянтної терапії антагоністами вітаміну К, зокрема варфарином, результати ПЧ перетворюють у міжнародне нормалізоване співвідношення, що дає змогу врахувати відмінності тромбопластину та обладнання. Обчислення МНС базується на двох ключових параметрах: середньому нормальному ПЧ та МПЧ.

З метою стандартизації виробники коагулометрів і реагентів впровадили низку заходів, зокрема адаптацію реагентів під конкретні прилади та надання відповідних значень МНС. Унаслідок цього розрізняють «загальне» (генеричне) МНС та значення, специфічні для певної комбінації реагент/коагулометр. Проте, незважаючи на такі кроки до уніфікації, між лабораторіями й надалі фіксуються відмінності результатів МНС, навіть у випадках використання одного й того самого тромбопластинового реагенту та обладнання. Додатковим джерелом розбіжностей є варіації значень ISI для одного реагенту між різними моделями коагулометрів навіть одного виробника. Такі фактори здатні спричиняти похибки у визначенні МНС, що може істотно впливати на клінічні рішення та безпеку ведення пацієнтів [49].

Варфарин залишається основним препаратом у терапії венозної тромбоемболії. Підтримання МНВ у відповідному діапазоні дозволяє знизити ймовірність рецидиву ВТЕ та мінімізувати ризик кровотеч. Дослідження порівнювало три терапевтичні цільові діапазони МНС (1,5–2,5; 2,0–3,0; 2,5–3,5) і виявило, що частота рецидивів ВТЕ серед пацієнтів, які приймали варфарин, не відрізнялася між цими групами. Водночас у хворих із діапазоном МНС 1,5–2,5 відзначалося менше кровотеч.

Було встановлено, що куріння є вагомим фактором ризику повторних епізодів ВТЕ, тоді як транзиторно спровокована ВТЕ та наявність активного раку значно підвищували ризик кровотеч. Разом з тим, підтримання МНС у

межах 1,5–2,5 за умови належної прихильності до лікування виконувало захисну функцію проти кровотеч. Діапазон МНС 1,5–2,5 забезпечує достатній захист від рецидиву ВТЕ з мінімальним ризиком кровотеч у пацієнтів, які отримують варфарин. Відмова від куріння є важливою складовою профілактики повторних тромбозів, а скорочення тривалості антикоагулянтної терапії може допомогти оптимально збалансувати ризики тромбозу та кровотеч у пацієнтів із транзиторно спровокованою ВТЕ [50].

У низці досліджень за участю пацієнтів із неревматичною фібриляцією передсердь оптимальним терапевтичним діапазоном міжнародного нормалізованого відношення визначено 2,0–3,0. Показники нижче 2,0 асоціюються з підвищеним ризиком тромбоемболічних ускладнень, тоді як перевищення рівня 4,0 значно збільшує імовірність кровотеч. Для хворих китайського походження після протезування клапанів серця найбільш ефективним виявився низькоінтенсивний режим антикоагулянтної терапії з підтриманням МНВ у межах 1,8–2,5.

Доза вважалася стабільною у випадках, коли значення МНВ залишалися в межах цільового діапазону, відхилялися менш ніж на 0,2 одиниці тричі поспіль, а інтервал між вимірюваннями перевищував один тиждень. Водночас клінічні спостереження показали, що у пацієнтів із неклапанною ФП, які отримували варфарин, приблизно в половині випадків рівень МНВ виходив за межі рекомендованого діапазону [51].

Під час пандемії COVID-19 клініки, що займаються антикоагулянтною терапією, зіткнулися з труднощами у забезпеченні безпечного ведення пацієнтів, які отримують варфарин.

З метою покращення контролю лікування було впроваджено використання пристроїв для визначення МНО безпосередньо вдома (point-of-care тестування). Це дозволило пацієнтам самостійно контролювати свій стан за умови достатнього рівня когнітивних і фізичних можливостей.

Застосування такого підходу сприяло покращенню контролю терапії варфарином, зокрема підвищенню часу перебування показників у

терапевтичному діапазоні та зменшенню кількості пропущених медичних візитів. Пацієнти також відзначали загальне задоволення таким форматом спостереження та певні позитивні зміни у способі життя. Водночас у частини пацієнтів виникали технічні труднощі під час самостійного тестування, що іноді призводило до необхідності повторних вимірювань.

Впровадження домашнього контролю МНО у пацієнтів, які отримують варфарин, може покращувати результати терапії та підвищувати комфорт пацієнтів, однак потребує належної організації, навчання та подальшої оцінки економічної доцільності [52].

Індивідуальна відповідь на варфарин на початку терапії значно варіюється, що створює потребу у точнішому підборі дози та врахуванні лікарських і біологічних факторів. Для прогнозування реакції на варфарин використовують поєднання фармакогенетичних і метаболічних підходів, що дозволяє краще оцінити міжіндивідуальні відмінності в антикоагулянтному ефекті.

Важливу роль у формуванні відповіді на варфарин відіграють як генетичні фактори (зокрема варіанти гена VKORC1), так і клінічні параметри та супутня терапія (вага пацієнта, функція нирок, застосування аміодарону, початкова доза препарату). Також визначені метаболічні маркери, які можуть бути пов'язані з рівнем антикоагуляції.

На основі комплексного аналізу цих показників можливе створення моделей прогнозування, які дозволяють визначити чутливість пацієнта до варфарину ще на ранніх етапах лікування. Такі підходи допомагають сформувати більш індивідуалізований діапазон дозування, що є ефективнішим за стандартні генотип-орієнтовані методи [53].

Традиційні підходи до підбору дози, хоча й підвищують точність у порівнянні з фіксованими схемами, пояснюють лише частину міжіндивідуальної варіабельності та не завжди однаково ефективні в різних популяціях. Це зумовлює потребу у більш гнучких і персоналізованих підходах до дозування.

Сучасні методи, засновані на штучному інтелекті та машинному навчанні, відкривають нові можливості для оптимізації терапії варфарином. Використання різних алгоритмів - зокрема нейронних мереж, ансамблевих моделей чи методів навчання з підкріпленням - дозволяє точніше прогнозувати індивідуальну потребу в дозі та краще контролювати рівень МНВ. Водночас наявні підходи мають обмеження, пов'язані з невеликими вибірками, недостатньою перевіркою на різних популяціях і методологічною неоднорідністю.

Загалом, інтеграція методів штучного інтелекту в практику має перспективи підвищення безпеки та ефективності антикоагулянтної терапії варфарином, проте потребує подальшого вдосконалення та підтвердження у ширших клінічних умовах [54].

У пацієнтів, які приймають варфарин, перед інвазивними втручаннями часто виникає необхідність тимчасового припинення терапії для досягнення безпечного рівня згортання крові. Важливу роль у визначенні тривалості такої паузи відіграють як підтримуюча доза варфарину, так і початковий рівень МНВ.

Після відміни варфарину рівень МНВ знижується поступово, причому швидкість цього процесу може суттєво відрізнятись між пацієнтами. Зокрема, у осіб, які отримують нижчі підтримуючі дози варфарину, зниження МНВ може відбуватися повільніше у перші дні після припинення терапії, що впливає на час до досягнення цільових значень перед процедурою. Підхід до припинення варфарину перед інвазивними втручаннями повинен бути індивідуалізованим і базуватися на оцінці вихідного рівня МНВ, підтримуючої дози препарату та цільових показників коагуляції залежно від ризику кровотечі під час процедури [55].

Після механічного протезування мітрального клапана особливу увагу приділяють оцінці якості антикоагулянтної терапії, оскільки пацієнти потребують тривалого прийому варфарину для профілактики тромботичних ускладнень. У цьому контексті важливим інструментом є шкала SAME-TT₂R₂,

яка дозволяє прогнозувати ефективність контролю антикоагуляції, зокрема показник часу перебування міжнародного нормалізованого співвідношення у терапевтичному діапазоні.

Шкала SAMe-TT₂R₂ є простим клінічним інструментом, що базується на ряді факторів, включаючи стать, вік, наявність супутньої патології, особливості лікування, куріння та расову приналежність. Вищі значення балу свідчать про більшу ймовірність нестабільного контролю антикоагуляції, тоді як нижчі показники асоціюються з кращою відповідністю цільовим значенням МНО та стабільним перебігом терапії.

Аналіз розподілу балів SAMe-TT₂R₂ показує, що більшість пацієнтів мають середні значення, тоді як дуже низькі або високі показники зустрічаються рідше. При встановленні порогового значення ≥ 4 шкала демонструє оптимальне співвідношення чутливості та специфічності для прогнозування досягнення TTR $\geq 65\%$, що підтверджує її клінічну інформативність. Високе значення площі під ROC-кривою свідчить про добру прогностичну здатність цього інструменту.

Використання SAMe-TT₂R₂ дозволяє швидко стратифікувати пацієнтів за ризиком недостатнього контролю антикоагуляції. Зокрема, пацієнти з балом ≥ 4 частіше мають показники TTR нижче 65%, що може свідчити про підвищений ризик як тромботичних, так і геморагічних ускладнень. Таким чином, ця шкала може бути корисною для індивідуалізації підходів до антикоагулянтної терапії, визначення потреби у більш ретельному моніторингу та своєчасній корекції лікування. SAMe-TT₂R₂ є зручним та клінічно значущим інструментом для оцінки ймовірності досягнення оптимального контролю антикоагуляції у пацієнтів, які отримують варфарин, та може використовуватись як орієнтир для підвищення безпеки та ефективності лікування[56].

У пацієнтів, які отримують варфарин, ризик розвитку тяжких шлунково-кишкових кровотеч визначається сукупністю клінічних факторів, тому для його оцінки використовують спеціальні прогностичні шкали. До

ключових факторів належать похилий вік, наявність виразкової хвороби або кровотеч в анамнезі, порушення функції печінки й нирок, онкологічні захворювання, анемія, нестабільний рівень МНВ, а також супутнє застосування антитромбоцитарних препаратів чи НПЗП, що відображає значення лікарських взаємодій.

На основі цих показників сформовано спеціалізовану шкалу Alfalfa-Warfarin-GIB, яка використовується для прогнозування ризику шлунково-кишкових кровотеч у пацієнтів на варфарині. Вона демонструє кращу прогностичну точність порівняно з традиційною шкалою HAS-BLED, що також застосовується для оцінки ризику кровотеч при антикоагулянтній терапії.

Використання таких шкал дозволяє більш обґрунтовано оцінювати індивідуальний ризик, своєчасно коригувати лікування та зменшувати ймовірність серйозних ускладнень [57].

Шкала HAS-BLED використовується для оцінки ризику розвитку великих кровотеч у пацієнтів із фібриляцією передсердь, які отримують антикоагулянтну терапію. Вона включає низку клінічних та лабораторних факторів, кожен із яких має один бал: артеріальна гіпертензія, порушення функції нирок або печінки, перенесений інсульт, наявність кровотеч в анамнезі або схильність до них, лабільність міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), похилий вік (≥ 65 років), а також супутнє вживання лікарських засобів або алкоголю.

Сумарний бал дозволяє стратифікувати пацієнтів за рівнем ризику кровотеч: чим вищий показник, тим більша ймовірність геморагічних ускладнень. Шкала широко використовується в клінічній практиці для виявлення пацієнтів, які потребують більш ретельного моніторингу або корекції факторів ризику [58].

Шкала широко застосовується у клінічній практиці для виявлення пацієнтів високого ризику, що потребують більш ретельного моніторингу, корекції факторів ризику або перегляду антитромботичної терапії [59].

Шкала CHA₂DS₂-VASc застосовується для оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень, зокрема ішемічного інсульту, у пацієнтів із фібриляцією передсердь. Вона включає такі фактори ризику: застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років (2 бали), цукровий діабет, перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака (2 бали), судинні захворювання, вік 65–74 роки та жіноча стать.

Шкала дозволяє визначити доцільність призначення антикоагулянтної терапії: при підвищенні балу зростає ризик інсульту, що є показанням до більш активної профілактики тромбоемболій.

Шкала ORBIT використовується для оцінки ризику кровотеч у пацієнтів із фібриляцією передсердь. Вона включає п'ять основних факторів: вік ≥ 75 років, знижений рівень гемоглобіну або анемія, попередні епізоди кровотеч, порушення функції нирок та прийом антитромбоцитарної терапії.

На відміну від HAS-BLED, ця шкала фокусується на більш об'єктивних лабораторних та клінічних показниках і може забезпечувати альтернативний підхід до стратифікації ризику кровотеч [5].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали та дизайн дослідження

У даному розділі магістерської роботи описані основні методи, які були використані при її виконанні, а також наведена характеристика матеріалу дослідження.

Виходячи з мети і завдань роботи, дослідження проводилися за поетапним алгоритмом, представленим на *Рис. 2.1.*

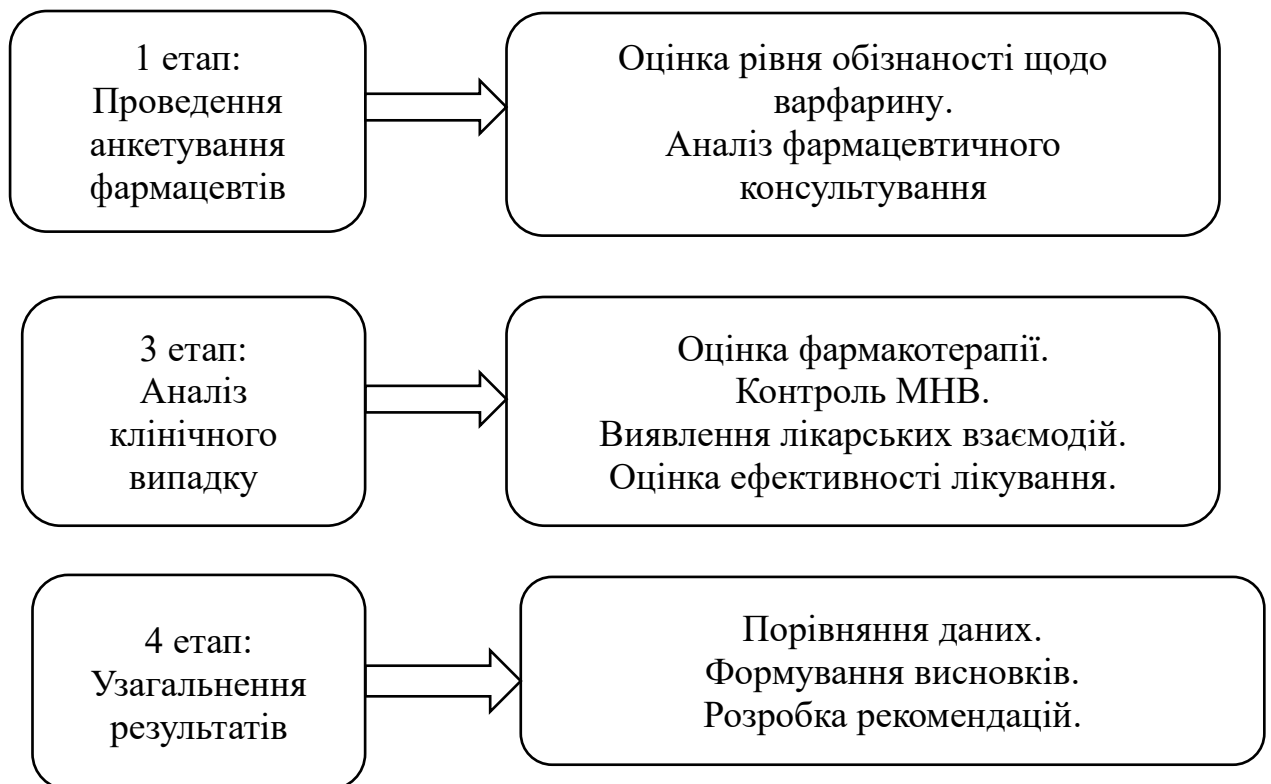


Рис. 2.1. Схема дослідження менеджменту ризиків при застосуванні варфарину

Для реалізації поставленої мети та завдань магістерського дослідження було використано загальнонаукові методи, зокрема: бібліосемантичний, соціологічний (анкетування), методи варіаційної статистики та графічний метод.

Застосування вищезазначених методів дозволило оцінити рівень обізнаності фармацевтів щодо застосування варфарину, визначити основні

ризиків фармакотерапії, а також проаналізувати ефективність і безпечність антикоагулянтної терапії у клінічному випадку.

Матеріалом для дослідження слугували результати анонімного анкетного опитування фармацевтичних працівників, проведеного за допомогою онлайн-платформи Google Forms.

Анкету було розроблено на кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця відповідно до сучасних підходів до проведення соціологічних досліджень.

Анкета включала 12 запитань, які охоплювали такі аспекти:

- оцінку знань щодо лікарських взаємодій варфарину;
- особливості фармацевтичного консультування;
- вплив харчових факторів на ефективність терапії;
- контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ);
- виявлення побічних реакцій та фармаконагляд.

Анкета містила як закриті питання з можливістю вибору однієї відповіді, так і поліваріантні питання, що дозволяли обирати декілька варіантів відповідей.

Посилання на Google-форму було розповсюджене серед фармацевтичних працівників через електронні ресурси та соціальні мережі, що забезпечило зручність участі в опитуванні.

У дослідженні взяли участь 45 фармацевтів, анкети яких були коректно заповнені та використані для подальшого аналізу.

Результати анкетування оцінювалися шляхом визначення частоти відповідей у відсотковому співвідношенні.

Анкета для фармацевтичних працівників була побудована за традиційною структурою (табл. 2.1).

Анкета для фармацевтичних працівників щодо менеджменту ризиків при застосуванні варфарину

Таблиця 2.1.

1. Чи вважаєте Ви, що літні пацієнти більш сприйнятливі до дії варфарину та мають підвищений ризик кровотечі?	• Так • Ні • Частково
2. Чи інформуєте Ви пацієнтів про необхідність попереднього повідомлення хірурга/стоматолога про прийом варфарину перед оперативним втручанням?	• Завжди • Частково • Ніколи
3. Як часто Ви стикаєтеся з питаннями щодо сумісності лікарських засобів?	• Щодня • Кілька разів на тиждень • Рідко • Ніколи
4. Які джерела Ви використовуєте для перевірки лікарських взаємодій?	• Інструкція до препарату • Електронні бази (Drugs.com, Medscape) • Консультація з лікарем • Не перевіряю • Консультації з ChatGPT
5. Оберіть клінічно значущу взаємодію	• Варфарин + НПЗЗ • Варфарин + Антибіотики • Варфарин + Протидіабетичні ЛЗ • Варфарин + Барбітурати • Не впевнений
6. Чи консультуєте Ви пацієнтів щодо можливих взаємодій при відпуску кількох препаратів?	• Завжди • Іноді • Рідко • Ніколи
7. Які продукти харчування можуть впливати на ефективність варфарину?	• Продукти з високим вмістом вітаміну К • Інші продукти • Не знаю
8. Чи рекомендуєте Ви пацієнтам уникати одночасного прийому НПЗЗ під час терапії варфарином?	• Завжди • Частково • Ніколи
9. Чи наголошуєте Ви пацієнтам на контролі під час лікування варфарину – здачі аналізу крові МНВ кожні 4–8 тижнів?	• Завжди • Частково • Ніколи
10. Чи інформуєте Ви пацієнтів, що повна добова доза варфарину повинна прийматися в один і той же час доби?	• Завжди • Частково • Ніколи
11. Чи інформуєте Ви пацієнтів про можливі симптоми кровотечі (кровотеча з носа, ясен, сечі, шлунково-кишкові кровотечі)?	• Завжди • Частково • Ніколи
12. Чи ведете Ви облік небажаних ефектів варфарину, про які повідомляють пацієнти?	• Регулярно • Іноді • Ніколи

2.2. Методи дослідження та клініко-аналітичний матеріал.

У роботі використано такі загальнонаукові методи дослідження:

1. Бібліосемантичний метод - застосовувався для аналізу наукової літератури, нормативних документів та сучасних інтернет-ресурсів з питань антикоагулянтної терапії, зокрема застосування варфарину, його фармакологічних властивостей, лікарських взаємодій та ризиків у клінічній практиці.
2. Соціологічний метод (анкетування) - використовувався для вивчення рівня обізнаності фармацевтів щодо менеджменту ризиків при застосуванні варфарину, особливостей фармацевтичного консультування та практичних аспектів взаємодії з пацієнтами.
3. Методи варіаційної статистики - застосовувалися для обробки результатів анкетування, зокрема визначення абсолютних і відносних показників (у відсотках), що дозволило оцінити структуру відповідей респондентів.
4. Графічний метод - використовувався для наочного представлення результатів дослідження у вигляді таблиць і діаграм, що сприяло кращій візуалізації отриманих даних.
5. Клініко-аналітичний метод - застосовувався для аналізу клінічного випадку пацієнта, який отримував терапію варфарином, з метою оцінки ефективності лікування, контролю МНВ та виявлення потенційних лікарських взаємодій.

Додатково у межах магістерського дослідження було використано метод клінічного аналізу, який передбачав детальний розгляд реального клінічного випадку пацієнта із серцево-судинною патологією, що отримував антикоагулянтну терапію варфарином.

Матеріалом для дослідження слугували дані медичної документації пацієнта, результати клінічного обстеження, лабораторні показники системи гемостазу (МНВ), а також інформація щодо призначеної фармакотерапії.

Клінічний випадок відбирався за критеріями наявності високого тромбоемболічного ризику, необхідності тривалої антикоагулянтної терапії та наявності супутньої патології, що зумовлює ризик розвитку лікарських взаємодій.

У процесі аналізу клінічного випадку застосовувалися такі методи дослідження:

- клініко-аналітичний - для оцінки стану пацієнта, перебігу захворювання та ефективності лікування;
- фармакотерапевтичний аналіз - для оцінки раціональності призначеної медикаментозної терапії;
- аналіз лікарських взаємодій - для виявлення потенційно небезпечних комбінацій лікарських засобів;
- метод моніторингу лабораторних показників - для оцінки динаміки МНВ та ефективності антикоагулянтної терапії;
- узагальнення результатів - для формування висновків щодо безпечності та ефективності застосування варфарину.

Особлива увага приділялася оцінці ризиків, пов'язаних із застосуванням варфарину, зокрема ризику кровотеч, тромбоемболічних ускладнень, а також впливу супутньої фармакотерапії на ефективність антикоагулянтного лікування.

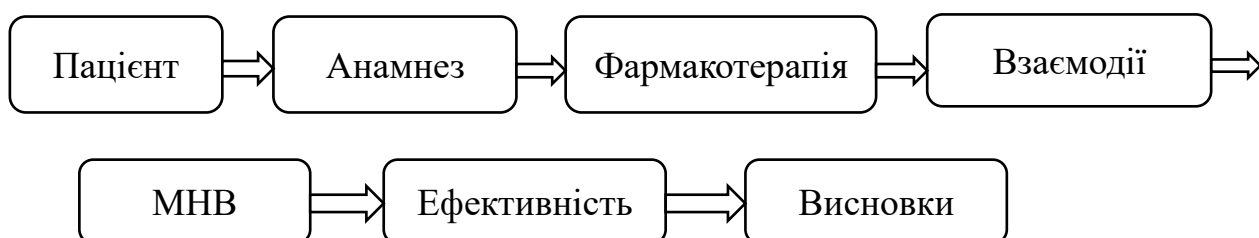


Рис. 2.2 Схеми аналізу клінічного випадку застосування варфарину

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Аналіз результатів анкетування фармацевтів щодо менеджменту ризиків при застосуванні варфарину.

У даному розділі представлено результати власних досліджень, спрямованих на оцінку менеджменту ризиків при застосуванні варфарину у пацієнтів із серцево-судинною патологією.

Дослідження включало два основні напрями: аналіз результатів анкетування фармацевтичних працівників щодо особливостей фармацевтичного консультування та виявлення потенційних ризиків при застосуванні варфарину, а також клініко-фармацевтичний аналіз конкретного клінічного випадку пацієнта, який отримував антикоагулянтну терапію.

Отримані результати дозволили оцінити рівень обізнаності фармацевтичних працівників щодо безпечного застосування варфарину, а також визначити основні проблемні аспекти фармацевтичного супроводу пацієнтів та особливості контролю ефективності й безпеки антикоагулянтної терапії в клінічній практиці.

З метою оцінки рівня обізнаності фармацевтичних працівників щодо менеджменту ризиків при застосуванні варфарину було проведено анкетне опитування, у якому взяли участь 45 респондентів.

Анкетування було спрямоване на вивчення практичних аспектів фармацевтичного консультування, зокрема визначення частоти інформування пацієнтів, оцінки знань щодо лікарських взаємодій, харчових факторів та контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Анкета представлено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1.

Питання	Варіант відповіді	К-сть	%
1. Чи вважаєте Ви, що літні пацієнти більш сприйнятливі до дії варфарину та мають підвищений ризик кровотечі?	Так	36	80%
	Частково	9	20%
	Ні	0	0%
2. Чи інформуєте Ви пацієнтів про необхідність попереднього повідомлення хірурга/стоматолога про прийом варфарину перед оперативним втручанням?	Завжди	31	68,9%
	Частково	12	26,7%
	Ніколи	2	4,4%
3. Як часто Ви стикаєтеся з питаннями щодо сумісності лікарських засобів?	Щодня	14	31%
	Кілька разів на тиждень	22	48,9%
	Рідко	9	20%
	Ніколи	0	0
4. Які джерела Ви використовуєте для перевірки лікарських взаємодій?	Інструкція до препарату	-	88,9%
	Електронні бази (Drugs.com, Medscape)	-	31,1%
	Консультація з лікарем	-	62,2%
	Не перевіряю	-	2,2%
	Консультації з ChatGPT	-	37,8%
5. Оберіть клінічно значущу взаємодію	Варфарин + НПЗЗ	-	51,1%
	Варфарин + Антибіотики	-	11,1%
	Варфарин + Протидіабетичні ЛЗ	-	60%
	Варфарин + Барбітурати	-	13,3%
	Не впевнений	-	40%
6. Чи консультуєте Ви пацієнтів щодо можливих взаємодій при відпуску кількох препаратів?	Завжди	28	62,2%
	Іноді	12	26,7%
	Рідко	4	8,9%
	Ніколи	1	2,2%
7. Які продукти харчування можуть впливати на	Продукти з високим вмістом вітаміну К	38	84,4%
	Інші продукти	7	15,6%

ефективність варфарину?	Не знаю	0	0
8. Чи рекомендуєте Ви пацієнтам уникати одночасного прийому НПЗЗ під час терапії варфарином?	Завжди	26	57,8%
	Частково	19	42,2%
	Ніколи	0	0
9. Чи наголошуєте Ви пацієнтам на контролі під час лікування варфарину – здачі аналізу крові МНВ кожні 4–8 тижнів?	Завжди	28	62,2%
	Частково	14	31,1%
	Ніколи	3	6,7%
10. Чи інформуєте Ви пацієнтів, що повна добова доза варфарину повинна прийматися в один і той же час доби?	Завжди	27	60%
	Частково	13	28,9%
	Ніколи	5	11,1%
11. Чи інформуєте Ви пацієнтів про можливі симптоми кровотечі (кровотеча з носа, ясен, сечі, шлунково-кишкові кровотечі)?	Завжди	28	62,2%
	Частково	17	37,8%
	Ніколи	0	0
12. Чи ведете Ви облік небажаних ефектів варфарину, про які повідомляють пацієнти?	Регулярно	18	40%
	Іноді	18	40%
	Ніколи	9	20%

Аналіз відповідей показав, що більшість респондентів вважають літніх пацієнтів більш сприйнятливими до дії варфарину та такими, що мають підвищений ризик розвитку кровотеч. Зокрема, 36 опитаних дали ствердну відповідь, тоді як 9 респондентів вважають, що це проявляється частково, і жоден не заперечив даний факт.

Розподіл відповідей респондентів за цим питанням представлено в табл.3.2.

Таблиця 3.2.

Варіант відповіді	Кількість респондентів
-------------------	------------------------

Так	36
Ні	0
Частково	9

Отримані результати свідчать про достатній рівень обізнаності фармацевтів щодо вікових особливостей фармакотерапії варфарином, що є важливим фактором у попередженні розвитку геморагічних ускладнень.

Важливим аспектом безпечного застосування варфарину є інформування пацієнтів про необхідність повідомлення лікаря або стоматолога перед проведенням оперативних втручань.

За результатами анкетування встановлено, що більшість фармацевтів дотримуються даної рекомендації: 31 респондент зазначив, що завжди інформує пацієнтів, 12 - роблять це частково, тоді як 2 опитаних взагалі не надають такої інформації.

Результати представлено у відсотках на *Рис. 3.1*.

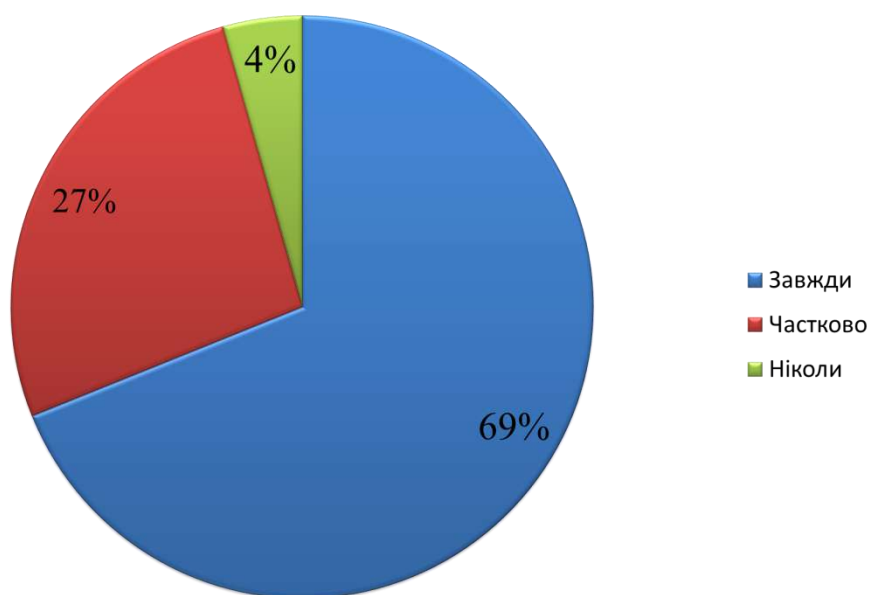


Рис. 3.1. Розподіл відповідей щодо інформування пацієнтів про необхідність повідомлення лікаря

Отримані результати свідчать про загалом достатній рівень фармацевтичного консультування, однак наявність респондентів, які не

надають таких рекомендацій, може свідчити про потенційні ризики виникнення ускладнень під час проведення медичних втручань.

Аналіз частоти звернень пацієнтів щодо сумісності лікарських засобів показав, що дана проблема є актуальною у повсякденній практиці фармацевтів.

Зокрема, 14 респондентів зазначили, що стикаються з такими питаннями щодня, 22 - кілька разів на тиждень, а 9 - рідко. Жоден з опитаних не обрав варіант «ніколи».

Деталізований розподіл кількісних відповідей респондентів щодо частоти звернень пацієнтів представлено в табл. 3.2, а його відсоткову візуалізацію - на Рис. 3.3.

Таблиця 3.3.

Варіант відповіді	Кількість респондентів
Щодня	14
Кілька разів на тиждень	22
Рідко	9
Ніколи	0

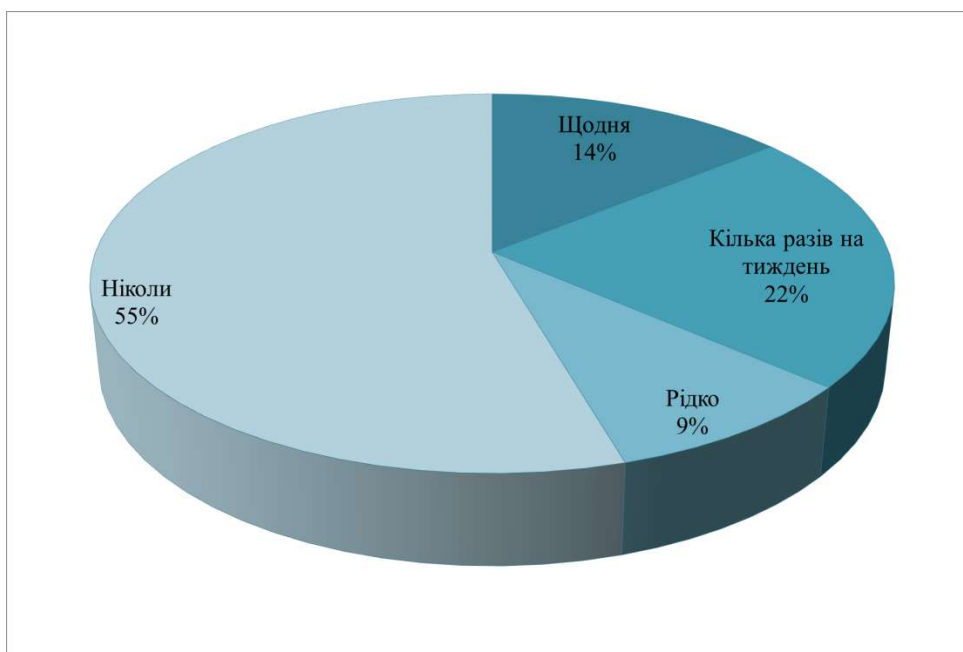


Рис. 3.2. Частота звернень щодо сумісності лікарських засобів

Аналіз частоти звернень пацієнтів щодо сумісності лікарських засобів показав, що проблема лікарських взаємодій є надзвичайно актуальною у щоденній практиці фармацевтичних працівників.

За результатами анкетування встановлено, що 14 респондентів зазначили, що стикаються з подібними питаннями щодня, 22 - кілька разів на тиждень, а 9 - рідко. Водночас жоден з опитаних не обрав варіант відповіді «ніколи», що свідчить про постійну наявність даної проблеми у професійній діяльності фармацевта.

Результати вказують на те, що питання сумісності лікарських засобів є однією з ключових складових фармацевтичного консультування, особливо у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію варфарином. Це пов'язано з тим, що варфарин має вузьке терапевтичне вікно та значну кількість клінічно значущих лікарських взаємодій, які можуть призводити як до підвищення ризику кровотеч, так і до зниження ефективності терапії.

Висока частота звернень також свідчить про потребу пацієнтів у додатковій інформації щодо безпечного застосування лікарських засобів та підтверджує важливу роль фармацевта як учасника процесу менеджменту ризиків.

Крім того, такі результати підкреслюють необхідність постійного підвищення професійної компетентності фармацевтів, зокрема у сфері клінічно значущих лікарських взаємодій, а також активного використання сучасних інформаційних ресурсів для прийняття обґрунтованих рішень у процесі фармацевтичного консультування.

Отримані дані підтверджують, що проблема лікарських взаємодій є важливою складовою фармацевтичної практики та потребує системного підходу до її вирішення в межах менеджменту ризиків при застосуванні варфарину.

Важливим аспектом забезпечення безпечного застосування варфарину є використання достовірних джерел інформації для перевірки лікарських взаємодій.

За результатами анкетування встановлено, що переважна більшість фармацевтичних працівників використовують інструкцію до медичного застосування препаратів як основне джерело інформації (40 респондентів). Значна частина опитаних також звертається до консультацій з лікарями (28 респондентів), що свідчить про міждисциплінарну взаємодію у процесі фармакотерапії.

Водночас лише 14 респондентів використовують спеціалізовані електронні ресурси (зокрема Drugs.com, Medscape), що може вказувати на недостатній рівень використання сучасних цифрових інструментів у професійній діяльності.

Окремо слід зазначити, що 17 фармацевтів вказали на використання сучасних інформаційних технологій, зокрема систем штучного інтелекту, для перевірки лікарських взаємодій. Це свідчить про поступове впровадження інноваційних підходів у фармацевтичну практику, однак потребує критичної оцінки отриманої інформації.

Наявність респондентів, які не здійснюють перевірку лікарських взаємодій, хоча і є незначною (1 особа), викликає занепокоєння, оскільки це може призводити до підвищення ризику розвитку небажаних ефектів при застосуванні варфарину.

Отримані результати свідчать про переважання традиційних джерел інформації та недостатнє використання спеціалізованих електронних баз даних, що може обмежувати ефективність менеджменту ризиків.

Таким чином, підвищення рівня використання сучасних доказових ресурсів є важливим напрямком удосконалення фармацевтичного консультування при застосуванні варфарину.

Деталізований розподіл відповідей респондентів щодо використання інформаційних ресурсів і цифрових інструментів кількісно наведено в табл. 3.4, а його візуалізацію відсотково - на Рис.3.3.

Таблиця 3.4.

Джерело	Кількість респондентів
Інструкція до препарату	40
Електронні бази	14
Консультація з лікарем	28
Не перевіряю	1
Використання ІІІ (ChatGPT)	17

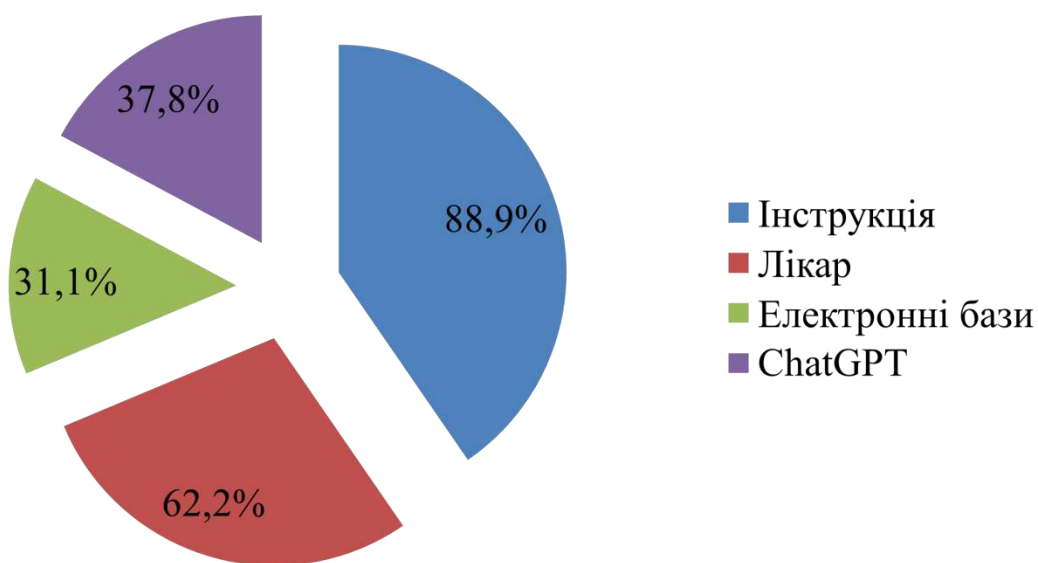


Рис. 3.3. Джерела інформації для перевірки лікарських взаємодій

Важливим компонентом менеджменту ризиків при застосуванні варфарину є правильне визначення клінічно значущих лікарських взаємодій, які можуть впливати на ефективність та безпеку антикоагулянтної терапії.

За результатами анкетування встановлено, що лише частина респондентів правильно ідентифікує потенційно небезпечні комбінації лікарських засобів. Зокрема, 23 фармацевти обрали взаємодію варфарину з нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), яка є однією з найбільш клінічно значущих через підвищення ризику розвитку кровотеч.

Водночас 27 респондентів зазначили взаємодію варфарину з протидіабетичними препаратами, що не є настільки критичною у порівнянні з іншими варіантами. Лише 5 опитаних вказали на взаємодію з антибіотиками, хоча багато антибактеріальних засобів можуть суттєво впливати на метаболізм варфарину та змінювати показники МНВ.

Також 6 респондентів обрали взаємодію з барбітуратами, а 18 осіб зазначили, що не впевнені у правильності відповіді.

Отримані результати свідчать про недостатній рівень знань частини фармацевтів щодо клінічно значущих лікарських взаємодій варфарину. Особливу увагу слід звернути на недооцінку взаємодії варфарину з НПЗЗ та антибіотиками, що може призводити до серйозних ускладнень, зокрема геморагічних станів або зниження антикоагулянтного ефекту.

Значна частка респондентів, які не змогли визначитися з відповіддю, додатково підтверджує необхідність підвищення рівня професійної підготовки у сфері клінічної фармакології та фармацевтичного менеджменту ризиків.

Таким чином, отримані дані вказують на наявність прогалин у знаннях щодо лікарських взаємодій варфарину, що може негативно впливати на безпечність фармакотерапії та потребує корекції шляхом впровадження освітніх заходів.

Отримані кількісні результати узагальнено представлено в табл. 3.5, та відсоткові результати на *Рис. 3.4*

Таблиця 3.5.

Варіант відповіді	Кількість респондентів
Варфарин + НПЗЗ	23

Варфарин + антибіотики	5
Варфарин + протидіабетичні препарати	27
Варфарин + барбітурати	6
Не впевнений	18

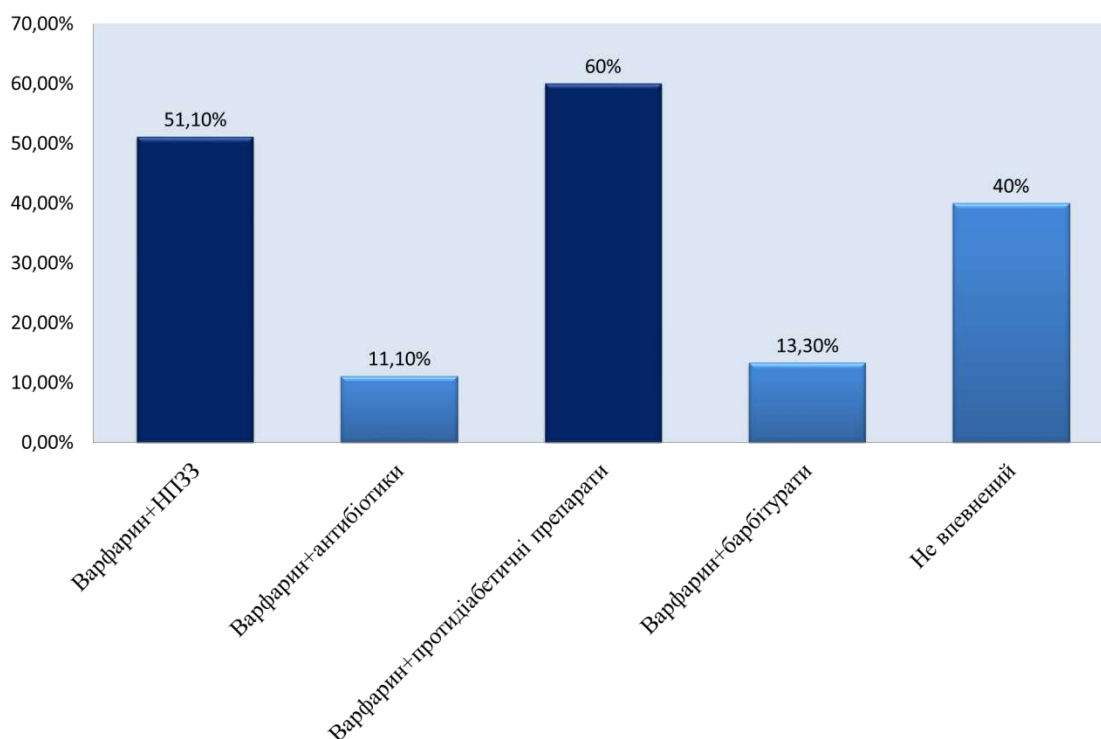


Рис. 3.4. Визначення клінічно значущих лікарських взаємодій варфарину

Наступним етапом дослідження було вивчення практичних аспектів фармацевтичного консультування, зокрема щодо інформування пацієнтів про можливі лікарські взаємодії при одночасному застосуванні кількох препаратів.

За результатами анкетування встановлено, що більшість фармацевтичних працівників приділяють увагу питанням лікарських взаємодій під час відпуску лікарських засобів. Зокрема, 28 респондентів зазначили, що завжди консультують пацієнтів щодо можливих взаємодій, 12 - роблять це іноді, 4 - рідко, а 1 респондент взагалі не надає таких консультацій.

Отримані результати свідчать про загалом достатній рівень фармацевтичної опіки, оскільки більшість опитаних усвідомлюють важливість інформування пацієнтів про потенційні ризики комбінованої

фармакотерапії. Водночас наявність респондентів, які не завжди або взагалі не здійснюють консультування, може свідчити про недооцінку значущості лікарських взаємодій або обмеженість часу та ресурсів у практичній діяльності. Особливої уваги це набуває при застосуванні варфарину, оскільки його ефективність і безпечність значною мірою залежать від супутньої фармакотерапії. Неналежне інформування пацієнтів може призводити до розвитку небажаних ефектів, зокрема кровотеч або тромбоемболічних ускладнень.

Таким чином, результати дослідження підкреслюють необхідність посилення ролі фармацевта у процесі менеджменту ризиків та підвищення якості фармацевтичного консультування.

Узагальнені кількісні результати щодо частоти консультування пацієнтів наведено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6.

Варіант відповіді	Кількість респондентів
Завжди	28
Іноді	12
Рідко	4
Ніколи	1

Структуру відсоткових відповідей респондентів щодо частоти фармацевтичного консультування представлено на *Рис. 3.5*.

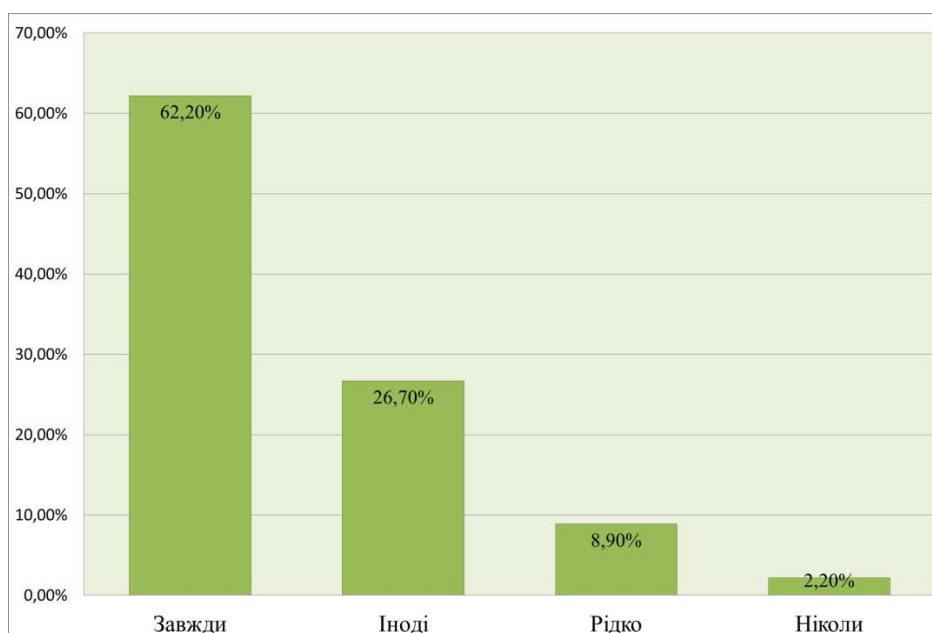


Рис. 3.5. Консультування пацієнтів щодо лікарських взаємодій

Важливим компонентом менеджменту ризиків при застосуванні варфарину є врахування впливу харчових факторів, зокрема продуктів, що містять вітамін К.

За результатами анкетування встановлено, що більшість фармацевтичних працівників обізнані щодо впливу харчових продуктів на ефективність терапії варфарином. Зокрема, 38 респондентів правильно визначили продукти з високим вмістом вітаміну К як такі, що можуть впливати на ефективність антикоагулянтної терапії, тоді як 7 опитаних обрали інші варіанти відповіді.

Отримані результати свідчать про достатній рівень знань фармацевтів щодо взаємодії варфарину з харчовими факторами. Відомо, що продукти, багаті на вітамін К (зокрема зелені листові овочі), можуть знижувати антикоагулянтний ефект варфарину шляхом впливу на систему згортання крові.

Водночас навіть незначна частка респондентів, які не змогли правильно визначити даний фактор, вказує на наявність окремих прогалин у знаннях, що може негативно впливати на якість фармацевтичного консультування.

Враховуючи те, що стабільність показників МНВ значною мірою залежить від дієти пацієнта, інформування щодо харчових обмежень є важливою складовою профілактики як геморагічних, так і тромбоемболічних ускладнень.

Результати дослідження підтверджують необхідність систематичного інформування пацієнтів щодо впливу харчових факторів на ефективність терапії варфарином.

Результати анкетування щодо обізнаності фармацевтів про вплив харчових факторів на ефективність терапії варфарином наведено в табл. 3.6 у вигляді кількісних даних, а відсотковий розподіл відповідей респондентів представлено на *Рис. 3.7*.

Таблиця 3.7.

Варіант відповіді	Кількість респондентів
Продукти з високим вмістом вітаміну К	38
Інші продукти	7
Не знаю	0

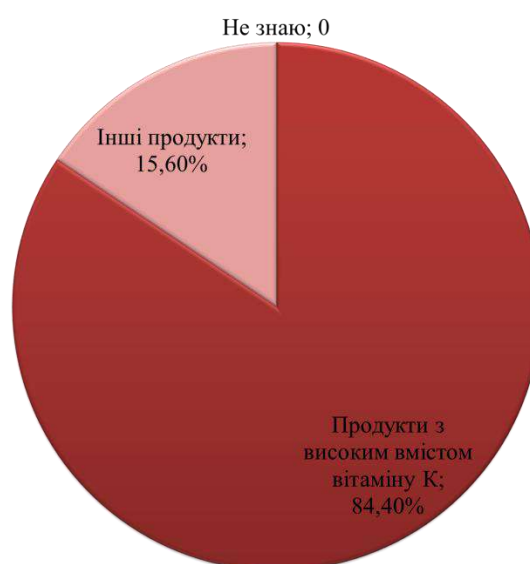


Рис. 3.6. Вплив харчових факторів на ефективність варфарину

Важливим аспектом профілактики ускладнень при застосуванні варфарину є уникнення одночасного прийому препаратів, що підвищують ризик кровотеч, зокрема нестероїдних протизапальних засобів.

За результатами проведеного анкетування встановлено, що більшість фармацевтичних працівників усвідомлюють необхідність обмеження одночасного застосування варфарину та НПЗЗ. Зокрема, 26 респондентів зазначили, що завжди рекомендують пацієнтам уникати такої комбінації, тоді як 19 опитаних роблять це лише частково. Важливо зазначити, що жоден із респондентів не обрав варіант відповіді «ніколи», що свідчить про загальне розуміння потенційної небезпеки цієї лікарської взаємодії.

Незважаючи на це, той факт, що значна частка фармацевтів не завжди надає відповідні рекомендації, може вказувати на певні недоліки у системності фармацевтичного консультування або недооцінку клінічної значущості даної взаємодії.

Відомо, що поєднання варфарину з НПЗЗ є однією з найбільш небезпечних лікарських комбінацій у клінічній практиці. Це зумовлено як фармакодинамічним, так і фармакокінетичним механізмом взаємодії. З одного боку, НПЗЗ пригнічують агрегацію тромбоцитів та порушують цілісність слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що підвищує ризик розвитку кровотеч. З іншого боку, деякі НПЗЗ можуть впливати на метаболізм варфарину, потенційно змінюючи його концентрацію в плазмі крові.

Особливо високий ризик спостерігається у пацієнтів літнього віку, а також у осіб із супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту або при одночасному застосуванні інших антитромботичних засобів. У таких випадках навіть короточасний прийом НПЗЗ може призвести до розвитку серйозних геморагічних ускладнень.

Враховуючи вищезазначене, фармацевтичне консультування щодо уникнення НПЗЗ повинно бути обов'язковим елементом фармацевтичної опіки пацієнтів, які отримують терапію варфарином. Фармацевт має не лише

попереджати про ризики, але й, за можливості, пропонувати альтернативні лікарські засоби (наприклад, парацетамол у безпечних дозах), а також рекомендувати звернення до лікаря для корекції терапії.

Таким чином, результати дослідження свідчать про загалом достатній рівень обізнаності фармацевтів щодо небезпеки одночасного застосування варфарину та НПЗЗ, однак виявляють необхідність підвищення системності та обов'язковості фармацевтичного консультування з метою мінімізації ризику розвитку геморагічних ускладнень.

Результати анкетування щодо профілактики потенційно небезпечної взаємодії варфарину з НПЗЗ узагальнено в табл. 3.8, та представлено графічно на *Рис. 3.7*.

Таблиця 3.8.

Варіант відповіді	Кількість респондентів
Завжди	26
Частково	19
Ніколи	0

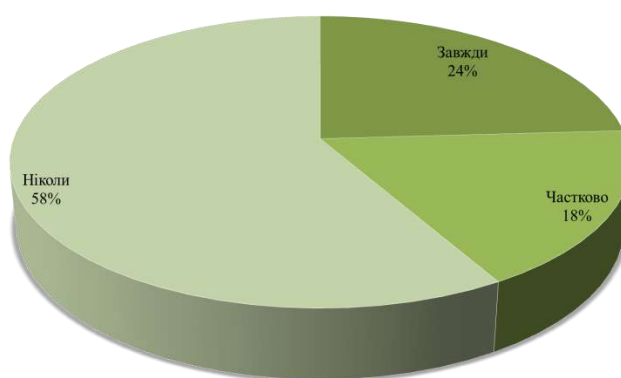


Рис. 3.7. Рекомендації щодо уникнення НПЗЗ при терапії варфарином

Ключовим елементом безпечного застосування варфарину є регулярний лабораторний контроль показників системи гемостазу, зокрема МНВ.

За результатами анкетування встановлено, що більшість фармацевтичних працівників приділяють увагу необхідності контролю МНВ у пацієнтів, які отримують терапію варфарином. Зокрема, 28 респондентів зазначили, що завжди наголошують пацієнтам на регулярному лабораторному контролі, 14 -роблять це частково, тоді як 3 респонденти не акцентують на цьому увагу.

Отримані результати свідчать про достатній рівень обізнаності фармацевтів щодо значення МНВ як основного показника ефективності та безпечності антикоагулянтної терапії. Водночас наявність респондентів, які не завжди або взагалі не інформують пацієнтів про необхідність контролю, може негативно впливати на результати лікування.

Відомо, що варфарин характеризується вузьким терапевтичним вікном, а його дія значною мірою залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, супутньої фармакотерапії та харчових факторів. У зв'язку з цим регулярний контроль МНВ є необхідною умовою для підтримання терапевтичного ефекту та запобігання розвитку ускладнень.

Зниження значення МНВ нижче терапевтичного діапазону асоціюється з підвищеним ризиком тромбоемболічних ускладнень, тоді як його підвищення значно збільшує ймовірність розвитку кровотеч різного ступеня тяжкості.

Особливої уваги потребують пацієнти з коморбідною патологією, особи літнього віку, а також пацієнти, які отримують поліфармакотерапію, оскільки у них ризик коливань МНВ є значно вищим.

Важливо підкреслити, що фармацевт відіграє важливу роль у контролі за дотриманням пацієнтом рекомендацій щодо лабораторного моніторингу, оскільки саме він є доступним фахівцем, до якого пацієнти часто звертаються за консультацією. Результати дослідження підтверджують важливість фармацевтичного консультування щодо регулярного контролю МНВ та свідчать про необхідність підвищення системності інформування пацієнтів з метою забезпечення ефективності та безпечності терапії варфарином.

Кількісний розподіл відповідей респондентів щодо інформування пацієнтів про необхідність контролю МНВ при терапії варфарином наведено в табл. 3.9.

Таблиця 3.9.

Варіант відповіді	Кількість респондентів
Завжди	28
Частково	14
Ніколи	3

Відсоткове співвідношення відповідей щодо необхідності контролю МНВ у пацієнтів, які отримують варфарин, представлено на Рис. 3.8.

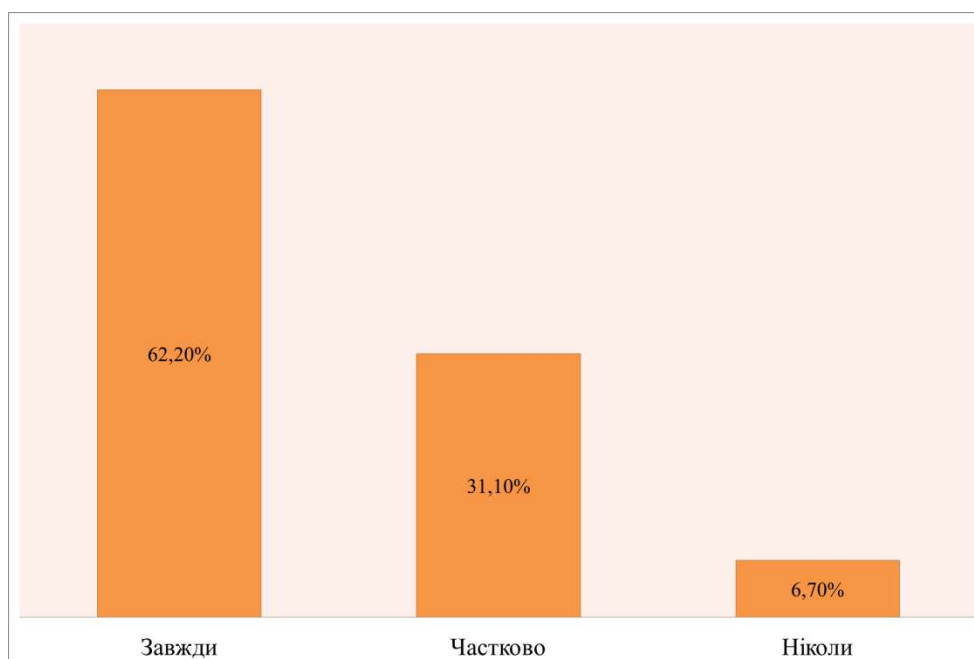


Рис. 3.8 Інформування пацієнтів щодо необхідності контролю МНВ

Важливим аспектом ефективності антикоагулянтної терапії є дотримання пацієнтом режиму прийому лікарського засобу, зокрема прийом варфарину в один і той самий час доби.

За результатами анкетування встановлено, що не всі фармацевтичні працівники систематично інформують пацієнтів про необхідність дотримання режиму прийому варфарину. Зокрема, 27 респондентів зазначили, що завжди наголошують на цьому, 13 - роблять це частково, тоді як 5 опитаних взагалі не надають таких рекомендацій.

Отримані результати свідчать про те, що хоча більшість фармацевтів усвідомлюють важливість даного аспекту, існує певна частка спеціалістів, які недооцінюють його значення у забезпеченні стабільності антикоагулянтного ефекту.

Відомо, що варфарин має складну фармакокінетику та значну міжіндивідуальну варіабельність дії. Прийом препарату в один і той самий час доби сприяє підтриманню стабільної концентрації діючої речовини в плазмі крові, що є важливим для досягнення та утримання терапевтичного рівня МНВ.

Порушення режиму прийому може призводити до коливань показників коагуляції, що, у свою чергу, підвищує ризик як тромбоемболічних ускладнень (при недостатній дозі), так і геморагічних станів (при передозуванні).

Особливої уваги це набуває у пацієнтів із супутніми захворюваннями, при поліфармакотерапії, а також у осіб літнього віку, де навіть незначні відхилення від рекомендованого режиму можуть мати клінічно значущі наслідки, тому фармацевтичне консультування щодо дотримання режиму прийому варфарину є важливою складовою менеджменту ризиків і має здійснюватися на постійній основі.

Для наочності кількісний розподіл відповідей респондентів щодо інформування пацієнтів про необхідність дотримання режиму прийому варфарину наведено в табл. 3.10, а відсоткове співвідношення відповідей представлено на *Рис. 3.9*.

Таблиця 3.10.

Варіант відповіді	Кількість респондентів
Завжди	27
Частково	13
Ніколи	5

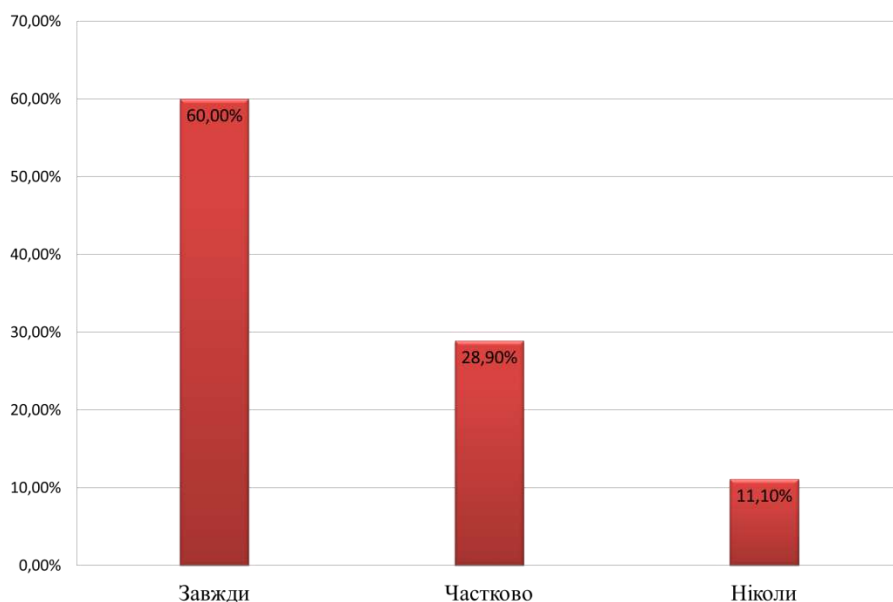


Рис. 3.9 Дотримання режиму прийому варфарину

Завершальним етапом дослідження стало вивчення ролі фармацевтичних працівників у попередженні та виявленні небажаних реакцій, зокрема інформування пацієнтів про симптоми кровотеч та ведення фармаконагляду.

За результатами анкетування встановлено, що більшість фармацевтичних працівників інформують пацієнтів про можливі симптоми кровотеч, які можуть виникати під час терапії варфарином. Зокрема, 28 респондентів зазначили, що завжди надають таку інформацію, тоді як 17 роблять це частково. Випадків повної відсутності інформування не зафіксовано.

Це свідчить про достатній рівень обізнаності фармацевтів щодо необхідності попередження пацієнтів про потенційні небезпечні стани, такі як носові кровотечі, кровоточивість ясен, гематурія або шлунково-кишкові кровотечі.

Водночас результати дослідження фармаконагляду показали, що лише 18 респондентів регулярно ведуть облік небажаних ефектів варфарину, ще 18 роблять це епізодично, а 9 взагалі не здійснюють відповідного контролю.

Отримані дані вказують на недостатній рівень системності у веденні фармаконагляду, що є важливою складовою забезпечення безпечності

фармакотерапії. Відсутність регулярного обліку небажаних реакцій може призводити до недооцінки ризиків та несвоєчасного виявлення ускладнень.

Відомо, що варфарин належить до лікарських засобів із підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, тому своєчасне виявлення симптомів кровотеч та їх реєстрація є критично важливими для запобігання тяжким наслідкам.

Фармацевт, як доступний медичний фахівець, відіграє важливу роль у системі фармаконагляду, оскільки саме до нього пацієнти часто звертаються при появі перших симптомів небажаних ефектів.

Таким чином, результати дослідження підкреслюють необхідність посилення ролі фармацевта у виявленні, реєстрації та повідомленні про побічні реакції, а також удосконалення системи фармаконагляду при застосуванні варфарину.

Кількісний розподіл відповідей респондентів щодо інформування пацієнтів про симптоми кровотеч при застосуванні варфарину наведено в табл. 3.11.

Таблиця 3.11.

Варіант відповіді	Кількість респондентів
Завжди	28
Частково	17
Ніколи	0

Відсоткове співвідношення відповідей фармацевтів щодо інформування пацієнтів про симптоми кровотеч показано на *Рис. 3.10*.

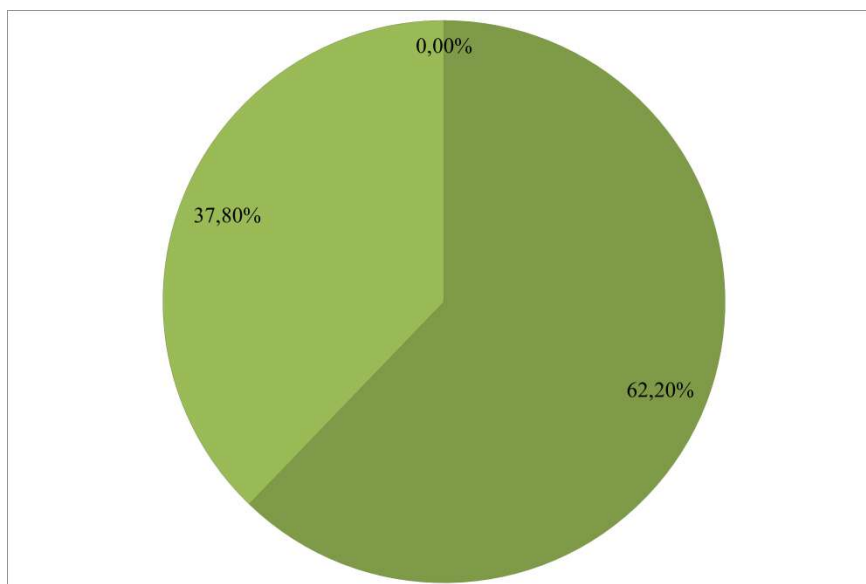


Рис. 3.10 Інформування про симптоми кровотеч

Кількісний розподіл відповідей респондентів щодо ведення фармаконагляду при застосуванні варфарину наведено в табл. 3.12.

Таблиця 3.12.

Варіант відповіді	Кількість респондентів
Регулярно	18
Іноді	18
Ніколи	9

Відсоткове співвідношення відповідей фармацевтів щодо здійснення фармаконагляду при терапії варфарином представлено на Рис. 3.11.

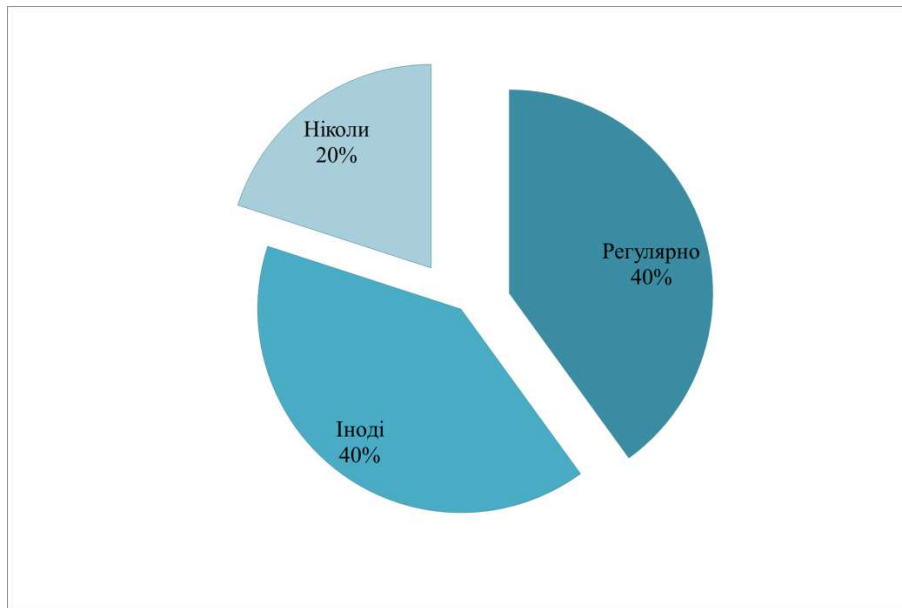


Рис. 3.11 Ведення фармаконагляду

Отримані результати анкетування свідчать про достатній рівень обізнаності фармацевтів щодо основних ризиків терапії варфарином, зокрема впливу харчових факторів та необхідності контролю показників МНВ. Водночас встановлено недостатнє використання сучасних інформаційних ресурсів та цифрових інструментів для прийняття клінічних рішень, а також потребу у поглибленні знань щодо лікарських взаємодій.

3.2. Аналіз клінічного випадку пацієнта, який отримував антикоагулянтну терапію варфарином

З метою практичного підтвердження виявлених проблем та демонстрації клінічної значущості фармацевтичного менеджменту ризиків при застосуванні варфарину далі наведено клінічний випадок пацієнта з полікомпонентною терапією та високим ризиком лікарських взаємодій.

У межах клінічного прикладу проаналізовано пацієнта чоловічої статі 52 років з механічним протезом мітрального клапана, який перебуває на довготривалій антикоагулянтній терапії варфарином. Супутня патологія включає ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію II стадії,

постінфарктний кардіосклероз, хронічну серцеву недостатність та дисліпідемію.

Призначена фармакотерапія характеризується поліфармацією та високим потенціалом лікарських взаємодій, що обумовлює необхідність її детального аналізу.

Характеристика призначеної фармакотерапії наведена в табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Препарат	Доза	Мета призначення
Варфарин	5 мг/добу	Профілактика тромбоемболічних ускладнень
Ацетилсаліцилова кислота	75 мг/добу	Антитромбоцитарна терапія
Аторвастатин	20 мг/добу	Корекція дисліпідемії
Бісопролол	5 мг/добу	Зниження ЧСС та навантаження на серце
Еналаприл	10 мг 2 р/добу	Контроль артеріального тиску
Омепразол	20 мг/добу	Профілактика гастропатій

Як видно з таблиці 3.13, пацієнту призначено полікомпонентну фармакотерапію, що є обґрунтованим з огляду на наявність коморбідної патології.

Особливу увагу слід приділити потенційним лікарським взаємодіям. Поєднання варфарину з ацетилсаліциловою кислотою має виражений фармакодинамічний ефект, що підвищує ризик розвитку кровотеч.

Омепразол може впливати на метаболізм варфарину через систему цитохрому P450, що здатне призводити до підвищення концентрації препарату в крові.

Аторвастатин також може потенційно впливати на ефективність антикоагулянтної терапії, що вимагає регулярного контролю МНВ.

Таким чином, призначена схема лікування є ефективною, проте потребує постійного клініко-фармакологічного моніторингу.

Важливим етапом дослідження було оцінювання динаміки показника МНВ як основного критерію ефективності антикоагулянтної терапії.

У процесі лікування проводився регулярний лабораторний контроль показника МНВ. Динаміка змін представлена на *Рис. 3.13*.

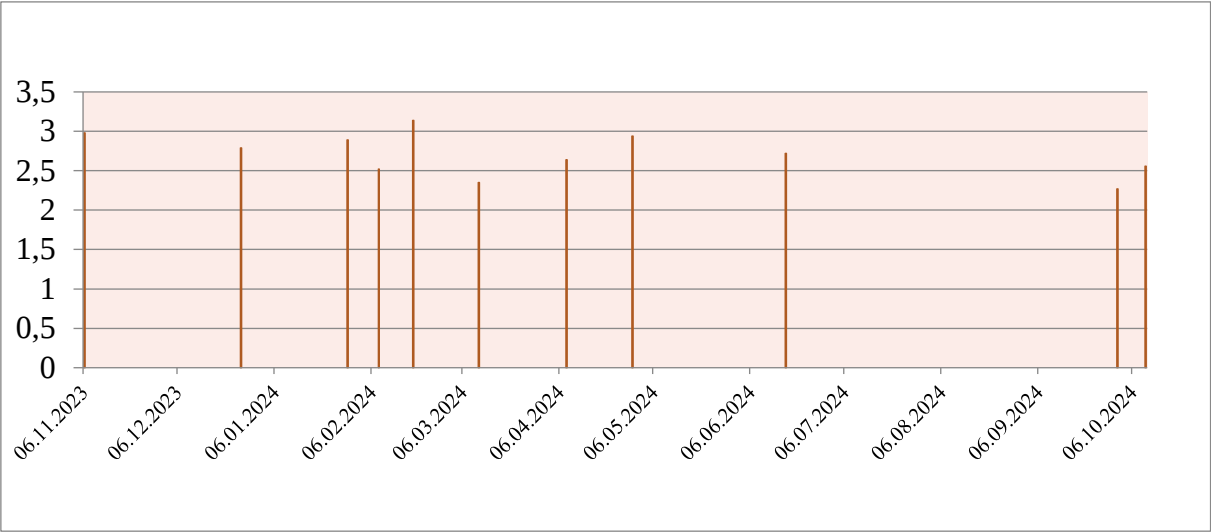


Рис. 3.12 Динаміка показника МНВ у пацієнта при терапії варфарином

На початковому етапі лікування було зафіксовано зниження МНВ до 1,8, що свідчило про недостатню ефективність антикоагулянтної терапії та підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень.

Після корекції дози варфарину спостерігалось поступове підвищення показника до 2,4, 2,9 та 3,14, що відповідає терапевтичному діапазону для пацієнтів із механічними клапанами серця.

Отримані результати підтверджують необхідність регулярного моніторингу МНВ для своєчасної корекції дози препарату та запобігання ускладненням.

Заключним етапом було проведено оцінку клінічної ефективності проведеної терапії.

Оцінка динаміки клінічного стану пацієнта представлена у табл. 3.14.

Таблиця 3.14.

Показник	До лікування	Після лікування
Артеріальний тиск	Підвищений	Стабілізований
МНВ	1,8	3,14
ЧСС	Екстрасистолія	Нормалізована
Загальний стан	Слабкість	Покращення

Після корекції терапії спостерігається позитивна динаміка клінічного стану пацієнта.

Досягнення терапевтичного рівня МНВ свідчить про ефективність антикоагулянтної терапії. Стабілізація артеріального тиску та нормалізація серцевого ритму підтверджують доцільність призначеної супутньої фармакотерапії.

Покращення загального самопочуття пацієнта свідчить про ефективність комплексного підходу до лікування.

Таким чином, аналіз клінічного випадку продемонстрував, що ефективність терапії варфарином значною мірою залежить від індивідуального підбору дози, регулярного контролю МНВ та врахування потенційних лікарських взаємодій.

Представлений випадок підтверджує важливість комплексного підходу до менеджменту ризиків, що включає взаємодію лікаря та фармацевта, а також активну участь пацієнта у процесі лікування.

Отримані результати узгоджуються з сучасними підходами до антикоагулянтної терапії та підкреслюють необхідність підвищення ролі фармацевтичної опіки у забезпеченні безпечності лікування.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У магістерській роботі проведено комплексне дослідження менеджменту ризиків при застосуванні варфарину у пацієнтів із серцево-судинною патологією.

1. Встановлено, що рівень обізнаності фармацевтичних працівників щодо ризиків застосування варфарину є загалом достатнім: більшість респондентів визнають ключові фактори ризику та необхідність їх контролю.
2. Виявлено, що фармацевтичне консультування пацієнтів здійснюється активно, однак використання сучасних електронних ресурсів та цифрових інформаційних систем залишається недостатнім.
3. Аналіз клінічного випадку підтвердив критичну роль регулярного контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), індивідуального підбору дози варфарину та врахування явищ поліфармації для забезпечення безпечної та ефективної антикоагулянтної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Patel, S., Singh, R., & Preuss, C. V. (2024). Warfarin. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>

2. American Heart Association. (n.d.). A patient's guide to taking warfarin. <https://www.heart.org/en/health-topics/arrhythmia/prevention--treatment-of-arrhythmia/a-patients-guide-to-taking-warfarin>
3. Ababneh, M., Nasser, S. A., Rababa'h, A., & Ababneh, F. (2021). Warfarin adherence and anticoagulation control in atrial fibrillation patients: A systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(24), 7926–7933. https://doi.org/10.26355/eurrev_202112_27642
4. Uppuluri, E., Idrees, N., & Shapiro, N. (2024). Warfarin dosage in a postpartum woman while breastfeeding: A case report. *Pharmacotherapy*, 44(4), 343–347. <https://doi.org/10.1002/phar.2917>
5. Konarska-Bajda, K., Ceranowicz, P., Cieszkowski, J., Ginter, G., Stempniewicz, A., Gałazka, K., Kuśnierz-Cabala, B., Dumnicka, P., Bonior, J., & Warzecha, Z. (2023). Administration of warfarin inhibits the development of cerulein-induced edematous acute pancreatitis in rats. *Biomolecules*, 13(6), 948. <https://doi.org/10.3390/biom13060948>
6. Jia, J. H., Chen, C., Zhang, K., & Dong, R. (2024). Advances in warfarin's anticoagulation therapy in Chinese population after mechanical valve replacement. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 62(5), 461–466. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112139-20231021-00184>
7. Essa, H., Hill, A. M., & Lip, G. Y. H. (2021). Atrial fibrillation and stroke. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 13(1), 243–255. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.11.003>
8. Cardoso, R., Ternes, C. M. P., Justino, G. B., Fernandes, A., Rocha, A. V., Knijnik, L., d'Avila, A., & Lopes, R. D. (2022). Non-vitamin K antagonists versus warfarin in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine*, 135(2), 228–234.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.08.026>

9. Vyas, V., Sankari, A., & Goyal, A. (2024). Acute pulmonary embolism. In StatPearls. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560551/>
10. Alves Cabrita, J., Barrigoto, C., Maia, R., Oliveira, M. J., & Fortuna, P. (2024). A case of acute mechanical mitral valve thrombosis management with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Cureus*, 16(3), e55944. <https://doi.org/10.7759/cureus.55944>
11. Elshafei, M. N., El-Bardissy, A., Salem, M., Abdelmoneim, M. S., Khalil, A., Elhadad, S., & Danjuma, M. (2024). Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared with warfarin in patients with low bodyweight who have atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 24(2), 255–271. <https://doi.org/10.1007/s40256-024-00628-6>
12. Brittanee, S., Matthew, D., Hannah, S., & Gregory, G. (2023). Warfarin related kidney damage: A confusing case of thrombophlebitis masquerading as infection. *Journal of Primary Care & Community Health*, 14. <https://doi.org/10.1177/21501319231159978>
13. Setiawan, A., Vohra, V., & Winograd, E. J. (2022). Massive warfarin overdose management in an adolescent patient. *Clinical Toxicology*, 60(10), 1159–1162. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2116337>
14. Zhang, A. J., Ballantyne, C. M., & Birnbaum, Y. (2025). Should we recommend vitamin K2 supplement to prevent coronary artery calcification for patients receiving statins and/or warfarin? *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 39(6), 1585–1588. <https://doi.org/10.1007/s10557-024-07661-2>
15. Rabea, E. M., Abbas, K. S., Awad, D. M., Elgoweini, N. H., El-Sakka, A. A., Mahmoud, N. H., & Abdelazeem, B. (2022). Does Ramadan fasting affect the therapeutic and clinical outcomes of warfarin? A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 78(5), 755–763. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03281-7>

- 16.Iversen, D. B., Hellfritsch, M., Stage, T. B., Aabenhus, R. M., Lind, B. S., & Pottegård, A. (2021). Antimycotic treatment of oral candidiasis in warfarin users. *The American Journal of Medicine*, 134(5), e308–e312. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.10.018>
- 17.Leite, P. M., Martins, M. A. P., Carvalho, M. D. G., & Castilho, R. O. (2021). Mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy: An updated review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 112103. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112103>
- 18.Shao, H., Yang, F., Bai, C., Xie, S., & Liu, B. (2025). A warfarin-based supramolecular nanoprobe for cell imaging and drug delivery. *Luminescence*, 40(11). <https://doi.org/10.1002/bio.70369>
- 19.Burkina, V., Zamaratskaia, G., & Rasmussen, M. K. (2022). Curcumin and quercetin modify warfarin-induced regulation of porcine CYP1A2 and CYP3A expression and activity in vitro. *Xenobiotica*, 52(5), 435–441. <https://doi.org/10.1080/00498254.2022.2089932>
- 20.Alnewais, M. E., Landolf, S. L., Bean, M., & Fermo, J. D. (2023). Successful anticoagulation with warfarin after switching from rifampin to rifabutin. *Journal of Primary Care & Community Health*, 14. <https://doi.org/10.1177/21501319231197588>
- 21.Wang, Z., Wang, Z., Wang, X., Lv, X., Yin, H., Jiang, L., Xia, Y., Li, W., Li, W., & Liu, Y. (2022). Potential food-drug interaction risk of thymoquinone with warfarin. *Chemico-Biological Interactions*, 365, 110070. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110070>
- 22.Bea, S., Iyer, G. S., Kim, D. H., Lin, K. J., Zhang, Y., Zakoul, H., Tesfaye, H., & Bykov, K. (2025). Oral anticoagulation and risk of adverse clinical outcomes in venous thromboembolism. *JAMA Internal Medicine*, 185(7), 837–846. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2025.1109>
- 23.Moonsamy, P., Zhao, Y., Makarem, A., Paneitz, D. C., Wolfe, S., Turco, I., Colon, K. M., Ethridge, B. R., Li, S. S., Leya, G., Verma, S., D'Alessandro, D. A., Jassar, A. S., Langer, N. B., Tolis, G., Villavicencio, M. A.,

- Melnitchouk, S. I., Bloom, J. P., Michel, E., Kreso, A., Rabi, S. A., Akeju, O., Sundt, T. M., & Osho, A. A. (2025). Randomized controlled trial of new oral anticoagulants versus warfarin for postcardiac surgery atrial fibrillation: The NEW-AF trial. *Annals of Surgery*, 282(4), 630–638. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000006853>
24. Abdullah, H. M., Ullah, W., Jafar, M. S., van Zyl, M., Saeed, R., Alam, M., Alraies, M. C., & Fischman, D. L. (2021). Safety and efficacy of apixaban, rivaroxaban, and warfarin in end-stage renal disease with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 30, 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.09.041>
 25. Bhagavathula, A. S., Vidyasaga, K., Gebreyohannes, E. A., & Tesfaye, W. (2022). Risk of gastrointestinal bleeding on treatment with statin alone or with concomitant administration of warfarin: A systematic review and meta-analysis of 5.3 million participants. *Annals of Pharmacotherapy*, 56(7), 820–830. <https://doi.org/10.1177/10600280211049727>
 26. Yi, M., Iyer, P., Byku, M., & Hollis, I. B. (2024). Warfarin and aspirin versus warfarin alone for prevention of bleeding and thrombotic events in patients with a HeartMate 3 left ventricular assist device. *Artificial Organs*, 48(1), 98–102. <https://doi.org/10.1111/aor.14652>
 27. Peng, W., Wang, Y., Zhang, Y., & Lin, Y. (2022). Concomitant administration of warfarin and toremifene: A case report. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 47(12), 2383–2386. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13815>
 28. Cardwell, C. R., McDowell, R. D., Hughes, C. M., Busby, J., & Murchie, P. (2024). Oral prednisolone and warfarin and risk of oesophageal cancer: A case-control study. *Cancer Epidemiology*, 90, 102552. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2024.102552>
 29. Grapsy, J., Hoang, A., Lee, Y., & Zia, A. (2023). Potential drug-drug interaction between warfarin and norethindrone in adolescent females: A

- case series. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 80(3), 124–129.
<https://doi.org/10.1093/ajhp/zxac303>
30. Vazquez, S. R., Jensen, C., Wilson, A. S., & Witt, D. M. (2025). Who are we bridging? Description of warfarin patients receiving injectable bridging therapy. *Thrombosis Research*, 249, 109303.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2025.109303>
 31. Fu, L., Yao, H., Xu, W., Li, L., & Wang, B. (2024). The impact of anti-infective therapy on patients undergoing warfarin treatment. *Journal of Infection in Developing Countries*, 18(12), 1930–1936.
<https://doi.org/10.3855/jidc.19802>
 32. Fang, B., Jin, S., Du, W., & Cai, W. (2023). Anlotinib and fruquintinib co-administrated with warfarin increases the risk of bleeding: Studied from pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 188, 106507.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106507>
 33. Shafique, H., Ashraf, N. M., Rashid, A., Majeed, A., Afsar, T., Daly, A. K., Almajwal, A., Alruwaili, N. W., Khan, A. U., & Razak, S. (2022). Determination of pleiotropic effect of warfarin in VKORC1 and CYP2C9 genotypes in patients with heart valve replacement. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 895169.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.895169>
 34. Sangkuhl, K., Claudio-Campos, K., Cavallari, L. H., Agundez, J. A. G., Whirl-Carrillo, M., Duconge, J., Del Tredici, A. L., Wadelius, M., Rodrigues Botton, M., Woodahl, E. L., Scott, S. A., Klein, T. E., Pratt, V. M., Daly, A. K., & Gaedigk, A. (2021). PharmVar GeneFocus: CYP2C9. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 110(3), 662–676.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2333>
 35. Lindley, K. J., Limdi, N. A., Cavallari, L. H., Perera, M. A., Lenzini, P., Johnson, J. A., Wu, A. H. B., Ridker, P. M., King, C. R., Eby, C. S., Patel, S., Shah, S. V., Beasley, T. M., Li, J., & Gage, B. F. (2022). Warfarin dosing in

- patients with CYP2C9*5 variant alleles. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 111(4), 950–955. <https://doi.org/10.1002/cpt.2549>
36. Rodríguez-Fernández, K., Reynaldo-Fernández, G., Reyes-González, S., de Las Barreras, C., Rodríguez-Vera, L., Vlaar, C., Monbaliu, J. M., Stelzer, T., Duconge, J., & Mangas-Sanjuan, V. (2024). New insights into the role of VKORC1 polymorphisms for optimal warfarin dose selection in Caribbean Hispanic patients through an external validation of a population PK/PD model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 170, 115977. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115977>
 37. Holail, J., Mobarak, R., Al-Ghamdi, B., Aljada, A., & Fakhoury, H. (2022). Association of VKORC1 and CYP2C9 single-nucleotide polymorphisms with warfarin dose adjustment in Saudi patients. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 37(4), 353–359. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2022-0108>
 38. Zhang, S., Zhao, M., Zhong, S., Niu, J., Zhou, L., Zhu, B., Su, H., Cao, W., Xing, Q., Yan, H., Han, X., Fu, Q., Li, Q., Chen, L., Yang, F., Zhang, N., Wu, H., He, L., & Qin, S. (2024). Association between CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms and efficacy and safety of warfarin in Chinese patients. *Pharmacogenetics and Genomics*, 34(4), 105–116. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000526>
 39. Javath Hussain, S., Deepanjali, S., & Munuswamy, H. (2025). Clinical predictors of warfarin-associated bleeding: A case-control study. *Tropical Doctor*, 55(1), 5–10. <https://doi.org/10.1177/00494755241287952>
 40. Szeto, C. H., Enabi, J., & Garcia Fernandez, A. (2024). Warfarin induced spontaneous gastric intramural haematoma presenting with palpitations. *BMJ Case Reports*, 17(3), e259539. <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-259539>
 41. Zhang, L., Truong, K., Chan, L., Kim, J., & Fernandez-Peñas, P. (2022). Warfarin-induced skin necrosis after the use of an anticoagulation reversal

- agent. *Australasian Journal of Dermatology*, 63(2), e159–e161.
<https://doi.org/10.1111/ajd.13801>
42. Ingason, A. B., Hreinsson, J. P., Agustsson, A. S., Lund, S. H., Rumba, E., Palsson, D. A., Reynisson, I. E., Gudmundsdottir, B. R., Onundarson, P. T., & Bjornsson, E. S. (2023). Warfarin is associated with higher rates of upper but not lower gastrointestinal bleeding compared with direct oral anticoagulants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 21(2), 347–357.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.06.033>
 43. Huang, J. F., Hsu, C. P., Fu, C. Y., Huang, Y. A., Cheng, C. T., Wu, Y. T., Hsieh, F. J., Liao, C. A., Kuo, L. W., Chang, S. H., & Hsieh, C. H. (2022). Preinjury warfarin does not cause failure of nonoperative management in patients with blunt hepatic, splenic or renal injuries. *Injury*, 53(1), 92–97.
<https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.10.014>
 44. Lee, S. R., Choi, E. K., Park, S. H., Jung, J. H., Han, K. D., Oh, S., & Lip, G. Y. H. (2021). Comparing warfarin and four direct oral anticoagulants for the risk of dementia in patients with atrial fibrillation. *Stroke*, 52(11), 3459–3468. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033338>
 45. Shikdar, S., Vashisht, R., & Zubair, M. (2025). International normalized ratio: Assessment, monitoring, and clinical implications. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/>
 46. Bontempi, M. (2022). Semi-empirical anticoagulation model (SAM): INR monitoring during warfarin therapy. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 49(3), 271–282. <https://doi.org/10.1007/s10928-021-09783-8>
 47. Hirai, T., Aoyama, T., Tsuji, Y., Itoh, T., Matsumoto, Y., & Iwamoto, T. (2024). Kinetic-pharmacodynamic model of warfarin for prothrombin time-international normalized ratio in Japanese patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 90(3), 828–836. <https://doi.org/10.1111/bcp.15967>
 48. Nakazawa, T., Yamazaki, S., Uchida, M., Suzuki, T., Nakamura, T., Ohtsuka, M., & Ishii, I. (2023). Relationship between elevated bilirubin levels and

- enhanced warfarin effects during biliary obstruction. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 437–443. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03459-7>
49. Dorgalaleh, A., Favaloro, E. J., Bahraini, M., & Rad, F. (2021). Standardization of prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR). *International Journal of Laboratory Hematology*, 43(1), 21–28. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13349>
 50. Sae-Lim, P., & Saelue, P. (2025). Appropriate target range of INR and predictive factors of recurrent thrombosis and bleeding in patients with venous thromboembolism on warfarin. *Scientific Reports*, 15(1), 23463. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-08229-2>
 51. Xue, L., Singla, R. K., He, S., Arrasate, S., González-Díaz, H., Miao, L., & Shen, B. (2024). Warfarin—A natural anticoagulant: A review of research trends for precision medication. *Phytomedicine*, 128, 155479. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155479>
 52. Gee, E., Pol, A., Kittoe, K., Coker, F., & Speed, V. (2022). Keeping warfarin patients safe during the COVID-19 pandemic: Review of an INR self-testing programme. *British Journal of Nursing*, 31(3), 142–146. <https://doi.org/10.12968/bjon.2022.31.3.142>
 53. Huang, Q., Cao, L., Luo, N., Qian, H., Wei, M., Xue, L., Zhou, Q., Zou, B., Tan, L., Chu, Y., Ma, X., Wang, C., Wu, H., Zhang, L., Sun, L., Li, D., Fan, X., Miao, L., & Zhou, G. (2021). Predicting range of initial warfarin dose based on pharmacometabolomic and genetic inputs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 110(6), 1585–1594. <https://doi.org/10.1002/cpt.2407>
 54. Shamohammadi, M., Nazari, M. A., Mirkalaie, S. M. M., Dowlat, B. F., Hoseini, D., Garavand, A. A., Javid, S., & Hosseini, K. (2026). Artificial intelligence and machine learning for precision warfarin dosing: A comprehensive narrative review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 82(3). <https://doi.org/10.1007/s00228-026-03997-w>

- 55.Nielsen, J. D., & Hermann, T. S. (2025). Discontinuation of warfarin prior to elective invasive procedures. *Danish Medical Journal*, 72(7), A01250048.
- 56.Li, Y., Gao, Y., Hu, Q., Meng, X., & Li, S. (2025). Evaluation of the SAMe-TT2R2 score to predict the quality of anticoagulation control in patients after mitral valve replacement. *Frontiers in Surgery*, 12, 1561690. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2025.1561690>
- 57.Wu, S., Lv, M., Ma, F., Feilong, Z., Fang, G., & Zhang, J. (2023). A new model (Alfalfa-Warfarin-GIB) for predicting the risk of major gastrointestinal bleeding in warfarin patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 79(9), 1195–1204. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03533-0>
- 58.Ajabnoor, A. M., & Baamer, R. M. (2025). Predictive performance of HAS-BLED score in patients with atrial fibrillation and cancer: A meta-analysis. *Cardiology*. <https://doi.org/10.1159/000548224>
- 59.Hau, H. M., Eckert, M., Laudi, S., Völker, M. T., Stehr, S., Rademacher, S., Seehofer, D., Sucher, R., Piegeler, T., & Jahn, N. (2022). Predictive value of HAS-BLED score regarding bleeding events and graft survival following renal transplantation. *Journal of Clinical Medicine*, 11(14), 4025. <https://doi.org/10.3390/jcm11144025>

ДОДАТКИ

Апробація результатів

Додаток 1

1. Міжнародна конференція молодих науковців 2025 - Annual Young Medical Scientific Conference (AYMS Conf) - «Аналіз фармацевтичного менеджменту ризиків при застосуванні варфарину: результати анкетування фахівців» (20-21 листопада 2025 р., м. Київ):



CERTIFICATE

№241014

IS AWARDED TO

MAVLUDA QADAMOVA

SCIENTIFIC SUPERVISOR:

INNA AFANASIEVA

for presentation of student's scientific work in the section of

**CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL
PHARMACY**

Kobyliak N.
Vice-rector for research and
innovations, professor, MD. DSC

Kostiuk I.
Associate professor, CPSC
Head of SYSS

Syrvatka R.
Head of Kysil SSS

Додаток 2

Наукова конференція з опису клінічних випадків 2026 - Clinical Annual Scientific Experience (CASE) 2026 - «Клінічний випадок застосування варфарину у пацієнта з серцево-судинною патологією» (27 лютого 2016 р., м. Київ):





DESCRIBE THE MOST

Clinical Annual Scientific Experience

INTERESTING CLINICAL CASE



DIPLOMA

II PLACE
IS AWARDED TO

MAVLUDA QADAMOVA

**SCIENTIFIC SUPERVISOR:
INNA AFANASIEVA**

for presentation of student's scientific work in the section of

PHARMACOLOGY

Kobyliak N.
Vice-rector for research and
innovations, professor, MD, DSC

Kostiuk I.
Associate professor, CPSC
Head of SYSPS

Syrvatka R.
Head of Kysil SSS

Весняна наукова сесія 2026 - Spring Scientific Session 2026 -
«Менеджмент ризиків при застосуванні варфарину: аналіз обізнаності
фармацевтів» (29 квітня 2026 р., м. Київ):



СЕРТИФІКАТ

№183



надається

Кадамовій Мавлуді Мансур кизи

Науковий керівник: к.мед.н., доцентка Афанасьєва Інна Олександрівна

Секція: Клінічна фармакологія та клінічна фармація

Назарій Кобиляк
Проректор з наукової роботи та інновацій,
д.мед.н., професор

Ірина Костюк
Голова Товариства молодих вчених, аспірантів і
спеціалістів, к.фарм.н., доцент

Роман Сирватка
Голова СНТ імені О. А. Киселя

2026
SPRING STUDENT'S
SCIENTIFIC SESSION

SUMMARY

Mavluda Qadamova

RISK MANAGEMENT OF WARFARIN USE FOR THE PREVENTION OF BLOOD CLOT FORMATION IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY.

Department: Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy

Supervisor: Associate Professor Afanasieva

Keywords: warfarin, anticoagulant therapy, INR, drug interactions, pharmaceutical care

Introduction. Warfarin remains one of the most widely used oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic complications in patients with cardiovascular diseases. Despite its proven efficacy, therapy with warfarin is associated with a high risk of adverse reactions and clinically significant drug and food interactions. Therefore, effective risk management, regular monitoring of the international normalized ratio (INR), and the role of pharmacists in patient counseling are essential components of safe therapy. In Ukraine, the level of pharmacist involvement in anticoagulation management and the use of modern digital resources require further evaluation and improvement.

Materials and methods. The study used bibliographic, sociological (questionnaire-based), variational statistical, and graphical methods for data analysis and interpretation.

Results. The study demonstrated a generally sufficient level of awareness among pharmacists regarding warfarin-associated risks, with approximately 80% of respondents recognizing key safety issues. Pharmacists actively provide counseling on drug interactions, dietary factors, and the importance of INR monitoring; however, the use of modern electronic databases and digital tools remains limited (31.1%).

The clinical case confirmed the importance of regular INR monitoring, individualized dose adjustment, and careful consideration of polypharmacy in

patients receiving warfarin. The effectiveness and safety of therapy were closely related to patient adherence, interaction control, and continuous laboratory monitoring.

Conclusions. It was established that the level of awareness of pharmaceutical specialists regarding the risks associated with warfarin use is generally sufficient: most respondents recognize key risk factors and the need for their control.

It was found that pharmaceutical counseling of patients is actively carried out; however, the use of modern electronic resources and digital information systems remains insufficient, which limits the effectiveness of risk management.

The analysis of the clinical case confirmed the critical role of regular monitoring of the INR, individualized warfarin dose adjustment, and consideration of polypharmacy in ensuring safe and effective anticoagulant therapy.