Р О С С И Й С К А Я Ф Е Д Е Р А Ц И Я

Министерство здравоохранения Забайкальского края

Государственное учреждение здравоохранения

«КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»

Коханского ул., д.7, г. Чита, 672038,тел. 31-43-23, факс. (302-2) 31-43-24
E-mail: priem@kkb.chita.ru.

30.12.2020 г. №1191-о

Информационное письмо

Клиническая фармакология прямых пероральных антикоагулянтов

Заведующая отделением клинической фармакологии
ГУЗ «ККБ» С.М.Труфанова

Антикоагулянты, в основном, тормозят появление нитей фибрина; они препятствуют тромбообразованию, способствуют прекращению роста уже возникших тромбов, усиливают воздействие на тромбы эндогенных фибринолитических ферментов.

Выделяют 2 группы антикоагулянтов: а) прямые — быстрого действия, эффективные in vitro и in vivo; б) непрямые (антагонисты витамина К) — длительного действия (в т.ч. варфарин, фениндион, аценокумарол), действуют только in vivo и после латентного периода.

Антикоагулянты прямого действия, в свою очередь, делят на антикоагулянты для парентерального введения (в т.ч. гепарин натрия, далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия, фондапаринукс натрия) и пероральные (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан).

Апиксабан

Фармакодинамика

Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Препарат предназначен для перорального применения. Для реализации антитромботической активности апиксабана не требуется наличия антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный FXa, а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FXa апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов. В результате подавления FXa изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется ПВ, АЧТВ и происходит увеличение МНО. Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и в большой степени вариабельны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется.

Фармакокинетика

Всасывание. Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ, Cmax достигается в течение 3–4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения показателей AUC или Cmax апиксабана.

Показания:

- профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава;
- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца;
- лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) , а также профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен и ТЭЛА.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата;
- активное клинически значимое кровотечение;
- заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений;

- заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни ЖКТ; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов;
- нарушение функции почек с Cl креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе;
- возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют);
- беременность (данные о применении препарата отсутствуют);
- период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют);
- одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (в т.ч. эноксапарин, далтепарин), производные гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральные антикоагулянты (в т.ч. варфарин, ривароксабан, дабигатран), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел «Взаимодействие»);
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Риск развития кровотечений. Не рекомендуется применение препарата при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Необходимо прекратить применение препарата при появлении тяжелого кровотечения.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с НПВП (в т.ч. ацетилсалициловая кислота (АСК) в связи с тем, что данные препараты увеличивают риск развития кровотечений.

Одновременное применение Апиксабана и АСК у пожилых пациентов требует осторожности ввиду потенциально более высокого риска развития кровотечения. У пациентов с фибрилляцией предсердий и состояниями, требующими применения моно- или двойной антиагрегантной терапии необходимо провести тщательную оценку риска и пользы перед назначением апиксабана.

Побочные действия

Частыми нежелательными реакциями были кровотечение, кровоподтек, носовое кровотечение и гематома (см. профиль побочных реакций и их частоту по показаниям ниже (таблица1).

Под частотой побочных реакций понимается: часто — >1/100, <1/10; нечасто — >1/1000, <1/100; редко — >1/10000, <1/1000.

Таблица 1

Системно-органный класс	**Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава**	**Профилактика инсультов и системной эмболии у взрослых пациентов с НКПФ с одним или**	**Лечение тромбоза глубоких вен, ТЭЛА и профилактика рецидивирующих тромбоза глубоких вен и**

		более факторами риска	ТЭЛА
Со стороны крови и лимфатической системы			
Анемия	Часто	—	—
Тромбоцитопения	Нечасто	—	—
Со стороны иммунной системы			
Гиперчувствительность	Редко	Нечасто	—
Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
Со стороны нервной системы			
Внутричерепные кровоизлияния	—	Нечасто	Редко
Со стороны органа зрения			
Кровоизлияния в ткани глазного яблока (в т.ч. кровоизлияние в конъюнктиву)	Редко	Часто	Нечасто
Со стороны сосудов			
Кровотечения, гематомы	Часто	Часто	Часто
Артериальная гипотензия (в т.ч. гипотензия во время процедуры)	Нечасто	—	—
Внутрибрюшное кровотечение	—	Нечасто	—
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Носовое кровотечение	Нечасто	Часто	Часто
Кровохарканье	Редко	Нечасто	Нечасто
Кровотечение из дыхательных путей	—	Редко	Редко
Со стороны ЖКТ			
Тошнота	Часто	—	—
Желудочно-кишечное кровотечение	Нечасто	Часто	Часто
Геморроидальное кровотечение, кровотечение в ротовой полости	—	Нечасто	—
Наличие неизмененной крови в кале	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Ректальное кровотечение, кровотечение из десен	Редко	Часто	Часто
Забрюшинное кровотечение	—	Редко	—
Со стороны печени и желчевыводящих путей			

Повышение активности трансаминаз, в т.ч. повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТП, патологические изменения функциональных проб печени, повышение активности ЩФ в крови, повышение концентрации билирубина в крови	Нечасто	—	—
Со стороны кожи и подкожных тканей			
Кожная сыпь	—	Нечасто	—
Со стороны опорно-двигательного аппарата			
Мышечное кровоизлияние	Редко	—	—
Со стороны почек и мочевыводящих путей			
Гематурия	Нечасто	Часто	Часто
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез			
Межменструальные вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения	—	Нечасто	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения			
Кровотечения в месте введения	—	Нечасто	—
Лабораторные и инструментальные данные			
Положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь	—	Нечасто	Нечасто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур			
Закрытая травма	Часто	Часто	Часто
Кровоизлияния и кровотечения после выполнения инвазивных процедур (в т.ч. гематома после процедуры, кровотечение из послеоперационной раны, гематома в области пункции и в месте установки катетера), наличие отделяемого из раны, кровоизлияние в области разреза (в т.ч. гематома в области разреза), кровотечение во время оперативного вмешательства	Нечасто	—	—

Травматическое кровотечение, кровотечение после проведения процедуры.	—	Нечасто	Нечасто

* Не отмечали случаев генерализованного зуда в исследовании CV185057 (длительная профилактика ВТЭ).

Применение Апиксабана может быть связано с повышенным риском развития кровотечений (в т.ч. скрытых) из любого органа или ткани, что, в свою очередь, может приводить к развитию постгеморрагической анемии. Симптомы, признаки и тяжесть будут варьировать в зависимости от источника кровотечения и степени или распространенности кровотечения.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

1. Пациенты после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: по 1 табл. 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства).

При принятии решения о времени начала терапии врачам следует принять во внимание потенциальный положительный эффект от ранней антикоагулянтной терапии в профилактике ВТЭ наравне с риском развития постоперационного кровотечения.

У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет 32–38 дней, коленного сустава — 10–14 дней.

2. У пациентов с фибрилляцией предсердий: По 1 табл. 5 мг два раза в сутки.

У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг (таблетка 2,5 мг) два раза в сутки:

- При наличии сочетания двух или более из следующих характеристик- возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л).

Терапию следует продолжать длительное время.

3. Лечение ТГВ, ТЭЛА. По 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем — 5 мг 2 раза в сутки.

Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 мес.

4. Профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА. По 2,5 мг 2 раза в сутки после, как минимум, 6 мес лечения ТГВ или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или другим антикоагулянтом, как указано в таблице 2.

Таблица 2

	Дозировки	**Максимальная суточная доза**
Лечение тромбоза глубоких вен, ТЭЛА	10 мг два раза в сутки в течение первых 7 дней	20 мг
	Далее — 5 мг 2 раза в сутки	10 мг

Профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен, ТЭЛА после 6 мес лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА	2,5 мг два раза в сутки	5 мг

Особые указания

Риск кровотечений. Как и в случае других антикоагулянтов, пациентов, получающих Апиксабан, необходимо тщательно наблюдать на предмет признаков кровотечения. При состояниях с высоким риском развития кровотечений препарат рекомендуется применять с осторожностью. Применение Апиксабана следует прекратить при развитии тяжелого кровотечения.

Дабигатрана этексилат

Фармакологическое действие — антитромботическое, антикоагулянтное, ингибирующее тромбин.

Фармакодинамика

Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным не обладающим фармакологической активностью предшественником активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в ЖКТ и путем гидролиза, катализируемого эстеразами в печени и плазме крови, превращается в дабигатран. Дабигатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме крови. Так как тромбин в процессе коагуляции превращает фибриноген в фибрин, угнетение активности тромбина препятствует образованию тромба. Дабигатран оказывает ингибирующее воздействие на свободный тромбин, тромбин, связанный с фибриновым сгустком, и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика

После перорального введения дабигатрана этексилата отмечается быстрое дозозависимое увеличение его концентрации в плазме крови и AUC. Cmax достигается в течение 0,5–2 ч. Конечный T1/2 после многократного применения препарата составлял около 12–14 ч. T1/2 не зависит от дозы. Однако в случае нарушений функции почек T1/2 удлиняется.

Показания

- профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций;
- профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий;
- лечение острого тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями;
- профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.

Противопоказания

- известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ;
- тяжелая степень почечной недостаточности (Cl креатинина <30 мл/мин);
- активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза;
- поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 мес до начала терапии;
- существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты,

сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения;

- одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в т.ч. нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на Дабигатрана этексилат или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера;
- одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона;
- нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;
- наличие протезированного клапана сердца;
- возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют).

С осторожностью:

состояния, повышающие риск кровотечения: возраст 75 лет и старше; умеренное снижение функции почек (Cl креатинина — 30–50 мл/мин); масса тела меньше 50 кг; одновременный прием ацетилсалициловой кислоты, НПВП, клопидогрела, СИОЗС и СИОЗН, а также других препаратов, применение которых может нарушать гемостаз; врожденные или приобретенные заболевания свертывающей системы крови; тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов; недавно проведенная биопсия или перенесенная обширная травма; бактериальный эндокардит; эзофагит, гастрит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Побочные действия

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1 000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неизвестно (частота не может быть оценена по доступным данным); не применимо (побочный эффект не выявлен при применении по данному показанию).

Таблица 1

Системно-органный класс/побочный эффект	**Показания**			
	Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий	**Профилактика ВТЭ у пациентов после ортопедических операций**	**Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями**	**Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями**
	Частота возникновения			
Со стороны кроветворной и лимфатической системы				

анемия	часто	нечасто	нечасто	редко
тромбоцитопения	нечасто	редко	редко	редко
Со стороны иммунной системы				
реакции гиперчувствительности, в т.ч.:	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто
- крапивница	редко	редко	редко	редко
- кожная сыпь	нечасто	редко	нечасто	нечасто
- кожный зуд	редко	редко	редко	редко
- бронхоспазм	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно
ангионевротический отек	редко	редко	редко	редко
анафилактические реакции	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Со стороны нервной системы				
внутричерепное кровотечение	нечасто	редко	редко	редко
Со стороны сосудов				
гематома	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто
кровотечение	нечасто	редко	нечасто	нечасто
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения				
носовое кровотечение	часто	нечасто	часто	часто
кровохарканье	нечасто	редко	нечасто	нечасто
Со стороны ЖКТ				
желудочно-кишечные кровотечения	часто	нечасто	часто	часто
ректальные кровотечения	нечасто	нечасто	часто	часто
геморроидальные кровотечения	нечасто	нечасто	редко	нечасто
боль в животе	часто	редко	нечасто	нечасто
диарея	часто	нечасто	нечасто	нечасто
диспепсия	часто	редко	часто	часто
тошнота	часто	нечасто	нечасто	нечасто
изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, в т.ч. язва пищевода	нечасто	редко	нечасто	редко
гастроэзофагит	нечасто	редко	нечасто	нечасто
ГЭРБ	нечасто	редко	нечасто	нечасто

рвота	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто
дисфагия	нечасто	редко	редко	редко
Со стороны гепатобилиарной системы				
повышение активности печеночных трансаминаз	редко	нечасто	нечасто	нечасто
нарушения функции печени	нечасто	часто	часто	часто
гипербилирубинемия	редко	нечасто	неизвестно	неизвестно
Со стороны кожи и подкожных тканей				
кожный геморрагический синдром	часто	нечасто	часто	часто
Со стороны скелетно-мышечной системы и костной ткани				
гемартроз	редко	нечасто	нечасто	редко
Со стороны почек и мочевыводящих путей				
урогенитальные кровотечения	часто	нечасто	часто	часто
гематурия	часто	нечасто	часто	часто
Нарушения общего характера и изменения в месте проведения инъекций				
кровотечения из места инъекции	редко	редко	редко	редко
кровотечения из места введения катетера	редко	редко	редко	редко
Повреждения, токсичность и осложнения от процедур				
посттравматическое кровотечение	редко	нечасто	нечасто	редко
кровотечения из места операционного доступа	редко	редко	редко	редко
Дополнительные специфичные побочные эффекты, выявленные при профилактике ВТЭ у пациентов, которым проведены ортопедические операции				
Со стороны сосудов				

кровотечение из операционной раны	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
кровянистые выделения	не применимо	редко	не применимо	не применимо
Повреждения, токсичность и осложнения после операционной обработки				
гематома после проведения обработки раны	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
кровотечение после проведения обработки раны	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
анемия в послеоперационном периоде	не применимо	редко	не применимо	не применимо
выделения из раны после проведения процедур	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
секреция из раны	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
Хирургические и терапевтические процедуры				
дренаж раны	не применимо	редко	не применимо	не применимо
дренаж после обработки раны	не применимо	редко	не применимо	не применимо

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок, 1 или 2 раза в день. Не следует вскрывать капсулу.

Применение у взрослых:

Профилактика венозных тромбоэмболий (ВТЭ) у пациентов после ортопедических операций: рекомендованная доза составляет 220 мг 1 раз в сутки (2 капс. по 110 мг).

У пациентов с умеренным нарушением функции почек в связи с риском кровотечений рекомендованная доза составляет 150 мг 1 раз в сутки (2 капс. по 75 мг).

Профилактика ВТЭ после эндопротезирования коленного сустава: применение Дабигатрана этексилат следует начинать через 1–4 ч после завершения операции с приема 1 капс. (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капс. (220 мг) однократно в сутки в течение последующих 10 дней. Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с приема 2 капс. (220 мг) однократно в сутки.

Профилактика ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного сустава: применение Дабигатрана этексилат следует начинать через 1–4 ч после завершения операции с приема 1 капс. (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капс. (220 мг) однократно в сутки в течение последующих 28–35 дней. Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с приема 2 капс. (220 мг) однократно в сутки.
Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий: рекомендуется применение Дабигатрана этексилат в суточной дозе 300 мг (1 капс. по 150 мг 2 раза в день). Терапия должна продолжаться пожизненно.
Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: рекомендуется применение Дабигатрана этексилат в суточной дозе 300 мг (1 капс. по 150 мг 2 раза в день) после парентерального лечения антикоагулянтом, проводящимся в течение, как минимум, 5 дней. Терапия должна продолжаться до 6 мес.
Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: рекомендуется применение препарата Дабигатрана этексилат в суточной дозе 300 мг (1 капс. по 150 мг 2 раза в день). Терапия может продолжаться пожизненно, в зависимости от индивидуальных факторов риска.

Ривароксабан

Ривароксабан — высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.
Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде.
Фактор Ха является компонентом формирующегося протромбиназного комплекса, действие которого приводит к превращению протромбина в тромбин. В результате эти реакции приводят к формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином. Одна молекула фактора Ха катализирует образование более 1000 молекул тромбина, что получило название «тромбиновый взрыв». Скорость реакции связанного в протромбиназе фактора Ха увеличивается в 300000 раз по сравнению с таковой свободного фактора Ха, что обеспечивает резкий скачок в уровне тромбина. Селективные ингибиторы фактора Ха могут остановить «тромбиновый взрыв». Таким образом, ривароксабан оказывает влияние на результаты некоторых специфических или общих лабораторных исследований, применяемых для оценки свертывающих систем.
В период лечения Ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.
Фармакокинетика
Ривароксабан быстро всасывается; максимальная концентрация (Cmax) достигается через 2–4 часа после приема таблетки.
Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80–100%) независимо от приема пищи.
Ривароксабан 15/20 мг, следует принимать во время еды.
Показания

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;

- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или состояние, связанное с повышенным риском развития большого кровотечения, например имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском развития кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (в т.ч. эноксапарин, далтепарин), производными гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (в т.ч. варфарин, апиксабан, дабигатран), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. «Способ применения и дозы») или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск развития кровотечений;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены);
- тяжелая степень нарушения функции почек (Cl креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют);
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С осторожностью

- лечение пациентов с повышенным риском развития кровотечения (в т.ч. при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);
- лечение пациентов со средней степенью нарушения функции почек (Cl креатинина 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. «Взаимодействие»);
- при лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (Cl креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого они подвержены повышенному риску развития кровотечения (см. «Особые указания);
- пациенты, получающие лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) , антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы

обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН) ;

- ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром);
- пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (Cl креатинина 15–29 мл/мин) или повышенным риском развития кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

Побочные действия

Частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при использовании Ривароксабана приведена в таблице 1. В рамках каждой группы, выделенной по частоте, нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их серьезности. Частота встречаемости определяется как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000).

Таблица1

Все возникшие на фоне лечения нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов в исследованиях III фазы (кумулятивные данные RECORD 1–4, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS и EINSTEIN (DVT/PE/Extension/CHOICE и COMPASS*)

Системно-органный класс (*MedDRA* — Медицинский словарь нормативно-правовой лексики версия 20.0)	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**
Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы	Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитемия (включая повышение количества тромбоцитов)[A]	–
Нарушения со стороны иммунной системы	–	Аллергическая реакция, аллергический дерматит	–
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния, обморок	–
Нарушения со стороны органа зрения	Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)	–	–
Нарушения со стороны сердца	–	Тахикардия	–
Нарушения со стороны сосудов	Снижение артериального давления (АД) , гематома	–	–
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение, кровохарканье	–	–
Нарушения со стороны ЖКТ	Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в	Сухость во рту	–

	области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A]		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	–	Нарушение функции печени	Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница	–
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани и костей	Боль в конечностях[A]	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию[B]), нарушение функции почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови)[A]	–	–
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Лихорадка[A], периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек[A]
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности печеночных трансаминаз	Повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфотазы (ЩФ) [A], повышение активности ЛДГ[A], повышение активности липазы[A], повышение активности амилазы[A] повышение активности ГГТ[A]	Повышение концентрации конъюгированного билирубина (с соответствующим повышением активности АЛТ или без него).
Травмы, отравления и осложнения после манипуляций	Кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб	Выделение секрета из раны[A]	Сосудистая псевдоаневризма[C]

A-Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

B-Наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

C-Наблюдались как нечастые в рамках профилактики осложнений при ОКС (после чрескожных вмешательств).

*Применялся предварительно заданный избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям. Так как частота нежелательных лекарственных реакций не повысилась, и так как никаких новых НЛР идентифицировано не было, данные из исследования COMPASS не были включены для расчета частоты в данной таблице.

Способ применения и дозы
Внутрь, во время еды.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка Ривароксабана может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например яблочным пюре, непосредственно перед приемом. После приема измельченной таблетки Ривароксабана 15 или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения
Рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день.
Для пациентов с нарушением функции почек (Cl креатинина 30–49 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз в день.
Рекомендованная максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Продолжительность лечения: терапия Ривароксабаном должна рассматриваться как долговременное лечение, проводящееся до тех пор, пока польза от лечения превышает риск развития возможных осложнений.

Действия при пропуске приема дозы.
Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять Ривароксабан и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Рекомендованная начальная доза при лечении острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг 2 раза в день в течение первых 3 нед с последующим переходом на дозу 20 мг 1 раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.
После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА рекомендованная доза Ривароксабана составляет 10 мг один раз в день или 20 мг один раз в день, в зависимости от индивидуального соотношения риска рецидива ТГВ или ТЭЛА и риска кровотечения.

Показатели	**Период**	**Схема приема**	**Суммарная суточная доза**
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА	0т 1-го до 21-го дня	15 мг 2 раза в день	30 мг
	После 22-го дня	20 мг 1 раз в день	20 мг
Профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА	После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ и ТЭЛА	10 мг* 1 раз в день или 20 мг 1 раз в день	10 или 20 мг

*В случае необходимости приема препарата в дозе 10 мг следует применять Ривароксабан, выпускаемый в соответствующей дозировке.

Максимальная суточная доза составляет 30 мг (по 15 мг 2 раза в день) в течение первых 3 недель лечения и максимум 20 мг при дальнейшем применении препарата.
Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательного взвешивания пользы лечения против риска возникновения кровотечения (см. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ»). Минимальная продолжительность курса лечения (не менее 3 месяцев) должна основываться на оценке обратимых факторов риска (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации). Решение о продлении курса лечения на более длительное время основывается на оценке постоянных факторов риска, или принимается в случае развития идиопатического ТГВ или ТЭЛА.
Действия при пропуске приема дозы
Важно придерживаться установленного режима дозирования. Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг 2 раза в день, пациент должен немедленно принять Ривароксабан для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, 2 таблетки 15 мг могут быть

приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 20 мг 1 раз в день, пациент должен немедленно принять Ривароксабан и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.