I. Savellieva, A.J. Camm

Практическое руководство об использовании пероральных антикоагулянтов нового поколения у пациентов с фибрилляцией предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) во многом определяет сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Так, ФП, 5-кратно повышая риск инсульта, отвечает за его развитие в 15-20% случаев (P. Wolf et al., 1987, P. Wolf et al., 1991). Это объясняется тем, что при ФП возникают условия для формирования в ушке левого предсердия тромбов с последующей их эмболией в сосуды головного мозга. Как правило, инсульт, обусловленный ФП, имеет более тяжелое течение, чем заболевание, вызванное иными причинами. В частности, у таких пациентов выше частота летального исхода, ниже вероятность выписки из стационара домой, больше риск функционального либо неврологического дефицита (H. Jorgensen et al., 1996; M. La-massa et al., 2001). ФП является болезнью преимущественно пожилых пациентов. Например, если ее распространенность среди лиц в возрасте 55-60 лет составляет 0,4-1,0%, то у лиц старше 85 лет данный показатель возрастает до 10-20%. В связи с тенденцией к старению популяции ожидается, что к 2050 году распространенность ФП увеличится вдвое (A. Go et al., 2001, J. Heeringa et al., 2006, G. Naccarelli et al., 2009).

Для того чтобы снизить риск инсульта, а также эмболий прочих локализаций, всем больным с ФП, имеющим дополнительные факторы риска, рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты — ПАК (A. Camm et al., 2010, V. Fuster et al., 2011). На протяжении более чем 50 лет единственными доступными ПАК были антагонисты витамина К (АВК), в частности варфарин. В метаанализе R. Наги соавт. (2007) показано, что у пациентов с ФП варфарин снижает возникновение инсульта на 64%. Однако АВК присущ ряд недостатков, к которым относят отсроченность действия, потребность в корректировке и постоянном мониторинге дозы, характеризующейся достаточно узким терапевтическим диапазоном, необходимость в диетических ограничениях, способность взаимодействовать со множеством других лекарственных средств. Это стимулировало разработку ряда новых ПАК (НПАК), в настоящее время уже активно используемых для лечения пациентов с ФП. Указанные препараты по сравнению с АВК обладают вполне отчетливыми преимуществами. Тем не менее ряд аспектов клинического применения НПАК требуют отдельного обсуждения. Также необходимо выяснить, чем именно отличаются друг от друга различные НПАК.

Данные клинических испытаний по применению НПАК при ФП

К числу НПАК, используемых для профилактики инсульта у больных с ФП, принадлежат дабигатран, ривароксабан и апиксабан. По сравнению с варфарином НПАК обладают большими специфичностью (мишенью их действия является только один фактор свертывающей системы) и быстродействием (пиковая концентрация достигается за 2-4 ч vs 72-96 ч для варфарина), меньшими периодом полувыведения (5-17 ч vs 40 ч) и взаимодействием с прочими лекарственными средствами, отсутствием взаимодействия с пищевыми продуктами, а значит, и потребности в диетических ограничениях (табл. 1) (B. Eriksson et al., 2011, J. Ansell, 2010, S. Harder, 2012). Поскольку НПАК характеризуются более предсказуемым, чем варфарин, фармакокинетическим профилем, их можно назначать в фиксированной дозе без рутинного

мониторинга коагулограммы. В отличие от варфарина все НПАК в той или иной мере выводятся почками, что имеет важное практическое значение.

Эффекты дабигатрана, ривароксабана и апиксабана у пациентов с ФП неклапанного генеза изучены в четырех завершённых клинических испытаниях (КИ) III фазы: RE-LY (S. Connolly et al., 2009), ROCKET AF (M. Patel et al., 2011), ARISTOTLE (C. Granger et al., 2011) и AVERROES (S. Connolly et al., 2011). В РКИ RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE НПАК сопоставляли с варфарином, тогда как в КИ AVERROES апиксабан сравнивали с аспирином. КИ ROCKET AF, ARISTOTLE и AVERROES были двойными слепыми исследованиями (ROCKET AF, 2010, R. Lopes et al., 2010; J. Eikelboom et al., 2010). В КИ RE-LY участие в группах дабигатрана и варфарина не ослеплялось, однако субисследование двух подгрупп дабигатрана (в дозе 110 vs 150 мг 2 раза в сутки) выполнялось как двойное слепое (M. Ezekowitz et al., 2009). Основные характеристики указанных выше КИ представлены в таблице 2.

Клинические руководства по применению НПАК

В 2012 г. клинические руководства по антикоагулянтной терапии были существенно обновлены, особенно в той их части, которая касается применения новейших антитромботических средств для профилактики инсульта при ФП. Так, АНА/ASA, с целью предупреждения у таких пациентов первичного либо повторного инсульта, помимо дабигатрана и варфарина, стали рекомендовать также ривароксабан и апиксабан (K. Furie et al., 2012). Подбор дозы НПАК теперь должен осуществляться с учетом функции почек и наличия у больного факторов риска инсульта. Варфарин остается препаратом выбора для тех пациентов с умеренным или высоким риском инсульта, у которых прием АВК признан безопасным. В то же время согласно обновленному клиническому руководству ESC (2012), положения которого основаны на тщательном анализе соотношения «риск/польза», у большинства больных с неклапанной ФП, которым необходимо проведение антикоагулянтной терапии, АВК можно заменить на любой из трех НПАК (A. Camm et al., 2012). Еще одним аспектом, который был обновлен, явился подбор дозы ривароксабана и дабигатрана в зависимости от функции почек и риска кровотечения. Канадское кардиологическое общество (2012) в случаях, когда показано лечение ПАК, также отдает предпочтение не варфарину, а дабигатрану, ривароксабану или апиксабану (A. Skanes et al., 2012). В обновлении (J. You et al., 2012) 9-й редакции Руководства для клинической практики Американского колледжа специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (совместно с ACCF/АНА/НRS, 2011) при неклапанной ФП в качестве единственной альтернативы варфарину называется дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Нужно, однако, отметить, что во времени создания этого Руководства для применения у пациентов с ФП был доступен только данный препарат.

Дабигатран, ривароксабан и апиксабан служат препаратами выбора для профилактики инсульта и системной эмболии неклапанной ФП у взрослых пациентов с ≥ 1 дополнительным фактором риска. Возможно, НПАК показаны тем больным, которые не могут/не хотят принимать АВК либо

у которых на фоне терапии АВК отмечается лабильность международного нормализационного отношения — МНО (табл. 3). При этом необходимо учитывать противопоказания и предпринимать соответствующие меры предосторожности (табл. 4). Например, дабигатран, ривароксабан и апиксабан не следует назначать больным с продолжающимся кровотечением либо сниженной функцией почек (клиренс креатинина < 15 мл/мин). Кстати, в Европе дабигатран противопоказан при клиренсе креатинина, равном < 305 мл/мин. Также дабигатран нельзя принимать больным, у которых уровень печеночных ферментов в ≥ 2 раза превышает верхнюю границу нормы. Ривароксабан противопоказан, если в ответ на его прием ранее возникла тяжелая аллергическая реакция, а также при наличии заболевания печени, сопровождающегося коагулопатией и клинически значимым риском геморрагических осложнений, включая градации В и С по шкале Чайлда-Пью. Эти же состояния служат противопоказанием для апиксабана. Кроме того, апиксабан нельзя назначать при прочей патологии, ассоциирующейся со значимым риском больших кровотечений, и в случае приема прочих антикоагулянтов (за исключением ситуаций, когда требуется переход с одного препарата на другой).

У части пациентов прием дабигатрана, ривароксабана и апиксабана возможен лишь при соблюдении ряда предосторожностей (табл. 3 и 4). К таким больным относятся лица с повышенным риском кровотечений (вследствие той или иной сопутствующей патологии либо приема антиагрегационных средств). В таких ситуациях необходимо тщательное отслеживание симптомов, которые могут указывать на кровотечение или анемию. К особой категории пациентов также принадлежат лица с почечной дисфункцией.

По данным КИ RE-LY, риск экстракраниального кровотечения на фоне приема дабигатрана (в любой из 2 доз) и варфарина зависит от возраста больного: у молодых лиц более безопасен дабигатран, у пожилых — варфарин (J. Eikelboom et al., 2011). Поэтому европейские регуляторные органы считают, что у лиц в возрасте ≥ 75 лет (так же, как и при наличии массы тела < 50 кг) прием дабигатрана повышает риск кровотечения, а пациенты, возраст которых составляет ≥ 80 лет должны получать данный препарат в более низкой дозе (110 мг 2 раза в сутки). Исходя из результатов, полученных в КИ, на эффекты ривароксабана возраст и масса

тела больного сколько-нибудь существенного влияния не оказывают (M. Pateletal., 2011, J. Halperin et al., 2012). Соответственно необходимость в коррекции дозы ривароксабана в зависимости от этих особенностей пациента отсутствует. В исследовании ARISTOTLE апиксабан назначали в дозе 5 мг 2 раза в сутки. В то же время препарат использовали в дозе 2,5 мг, если больной имел ≥ 2 из следующих критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, уровень сывороточного креатинина ≥ 133 мкмоль/л (C. Granger et al., 2011). Рекомендации Американского и Европейского регуляторных органов по дозированию и прочим аспектам применения данных препаратов приведены в таблице 4.

В обновленной версии Руководства ESC (2012) представлена дополнительная информация, касающаяся выбора дозы дабигатрана. У большинства пациентов более предпочтительным является прием препарата в дозе не 110, а 150 мг 2 раза в сутки (A. Camm et al., 2012). Доза 110 мг дважды в сутки рекомендуется лицам ≥ 80 лет; в случае приема препаратов, которые могут взаимодействовать с дабигатраном (например, верапамила); при высоком риске кровотечений (сумма баллов по шкале HASBLED ≥ 3) или умеренно выраженной дисфункции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) (A. Camm et al., 2012). Также данное Руководство рекомендует назначение ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки всем больным, кроме пациентов, у которых сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 или клиренс креатинина 30-49 мл/мин (A. Camm et al., 2012).

В КИ, изучавших эффективность НПАК при ФП, пациентов с рядом состояний не включали. К таким состояниям, в частности, относили клапанные пороки сердца, ФП с последующим восстановлением синусового ритма, высокий риск или наличие в анамнезе кровотечений, заболевания печени, тяжелую патологию почек, запланированную процедуру абляции, прочие (помимо ФП) показания для проведения длительной антикоагулянтной терапии. Соответственно, если у пациента имеется одно либо несколько из перечисленных состояний, назначение НПАК считается нецелесообразным.

Savellieva I, Camm A.J. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Clin Cardiol. 2014 Jan;37(1):32-47.

Сокращенный перевод с англ. Глеба Данина

Таблица 2. Основные характеристики КИ, в которых изучались эффекты НПАК у пациентов с ФП неклапанного генеза

Характеристика	Исследование			
	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	AVERROES
Исследуемый препарат	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Апиксабан
Препарат сравнения	Варфарин	Варфарин	Варфарин	Аспирин
Количество больных	18 113	14 264	18 201	5599
Средний возраст либо его медиана, годы	Средний – 71	Медиана – 73	Медиана – 70	Медиана – 70
Средний балл по шкале CHADS2	2,1	3,5	2,1	2,0-2,1
Терапия АВК в анамнезе, %	50	62	57	15
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, %	20	55	19	14
Доза НПАК	110 или 150 мг 2 раза в сутки	20 мг 2 раза в сутки	5 мг 1 раз в сутки	5 мг 2 раза в сутки

Таблица 3. Целесообразность назначения НПАК различным категориям пациентов с ФП

Группа больных	Целесообразность назначения НПАК	Пояснения
Нуждающиеся в назначении ПАК, однако не желающие или не имеющие возможности принимать АВК	Может быть рассмотрена	В данную группу входят пациенты с аллергией/повышенной чувствительностью к АВК либо больные испытывающие страх перед возможностью кровотечения (в том числе внутричерепного кровоизлияния)
Нуждающиеся в назначении ПАК, однако ранее АВК не принимавшие (впервые выявленная ФП)	Может быть рассмотрена (так же, как и прием АВК)	К факторам, которые могут повлиять на выбор того или иного препарата, относят наличие противопоказаний к назначению НПАК (например, клиренс креатинина < 15 мл/мин (табл. 4)) или высокая стоимость (прямые либо непрямые траты)
Принимающие АВК и имеющие на этом фоне вариабельное МНО	Может быть рассмотрена	Если вариабельность МНО обусловлена низкой приверженностью к назначаемой терапии, НПАК не будут иметь никаких преимуществ перед АВК. В тех случаях когда вариабельность МНО связана со взаимодействием антикоагулянта с другим препаратом либо продуктами питания/алкоголем, НПАК могут оказаться эффективными. НПАК, вероятно, способны снизить риск внутричерепных кровоизлияний у пациентов, у которых значения МНО часто превышают терапевтический предел
Принимающие АВК и имеющие на этом фоне стабильное МНО	Сомнительна (в отсутствие привходящих факторов)	Преимущества, связанные с приемом АВК, становятся более отчетливыми на фоне хорошего контроля МНО. Переход с одного антикоагулянта на другой возможен лишь при тщательном наблюдении за пациентом. Прием дабигатрана может приводить к побочным эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта

Таблица 1. Сопоставление НПАК и варфарина

Характеристика	Варфарин	Препарат		
		НПАК		
		Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Точка приложения	Синтез факторов свертывания крови, зависимость от витамина К (II, VII, IX, X)	Тромбин	Фактор Ха	Фактор Ха
Биодоступность	$> 95\%$	$\sim 6\%$	$> 80\%$	$> 50\%$
Время достижения максимальной активности	72-96 ч	2 ч	2,5-4,0 ч	3 ч
Период полувыведения	40 ч	14-17 ч	5-9 ч (у молодых и здоровых лиц), 11-13 ч (у пожилых пациентов)	8-15 ч
Частота назначения при ФП	1 раз в сутки	2 раза в сутки	1 раз в сутки	2 раза в сутки
Взаимодействие	Многочисленные препараты, в том числе субстраты CYP2C9, CYP3A4 и CYP1A2, разнообразные продукты питания	Мощные ингибиторы Р-гликопротеина и индукторы	Мощные индукторы CYP3A4, мощные ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина	Мощные ингибиторы / индукторы CYP3A4 и Р-гликопротеина
Почечное выведение	$< 1\%$	$\sim 80\%$	$\sim 33\%$	$\sim 27\%$

Таблиця 4. Основные принципы назначения НПАК при ФП неклапанного генеза

Принцип	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Рекомендуемая доза	150 мг 2 раза в сутки	20 мг 1 раз в сутки (допустим прием во время еды)	5 мг 2 раза в сутки
Альтернативный режим дозирования	EMA: 110 мг 2 раза в сутки у пациентов ≥ 80 лет или у лиц, принимающих верапамил; рассмотреть целесообразность такого дозирования в случае низкого риска тромбэмболических осложнений и высокого риска кровотечений	EMA: 15 мг 1 раз в сутки, если клиренс креатинина равен 15-49 мг/мин	EMA: 2,5 мг 2 раза в сутки, если у пациента ≥ 80 лет или с массой тела < 60 кг уровень сывороточного креатинина составляет ≥ 133 мкмоль/л; 2,5 мг 2 раза в сутки при клиренсе креатинина 15-49 мг/мин
	FDA: 75 мг 2 раза в сутки если клиренс креатинина равен 15-30 мг/мин; следует рассмотреть целесообразность приема в дозе 75 мг 2 раза в сутки, если клиренс креатинина равен 30-50 мг/мин и пациент принимает дронедазон или системно действующий кетоконазол	FDA: 15 мг 1 раз в сутки, если клиренс креатинина равен 15-50 мг/мин	FDA: 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с наличием 2 из следующих критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, уровень сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл
Оценка почечной функции	Функцию почек следует оценивать до начала и периодически на фоне приема препарата		
	EMA: Почечную функцию следует оценивать не реже 1 раз в год или, при необходимости, чаще; в определенных клинических ситуациях функция почек может ухудшаться (например, на фоне гиповолемии, дегидратации либо при приеме некоторых медикаментов) FDA: Функцию почек следует оценивать периодически, по клиническим показаниям (чаще, если возникают состояния, которые чреваты ухудшением функции почек). Терапию необходимо корректировать в зависимости от функционального состояния почек		
Противопоказания или группы больных, которым назначение препарата не может быть рекомендовано	EMA: Клиренс креатинина < 30 мг/мин	Клиренс креатинина < 30 мг/мин; клинически значимое продолжающееся кровотечение; патология печени, ассоциирующаяся с коагулопатией и клинически значимым риском геморрагических осложнений (граница В и С по шкале Чайлда-Пью); возраст < 18 лет; беременность или кормление грудью; гиперчувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата	EMA: Клиренс креатинина < 15 мг/мин; клинически значимое продолжающееся кровотечение; патология печени, ассоциирующаяся с коагулопатией и клинически значимым риском геморрагических осложнений; гиперчувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата; травмы или соматические заболевания, ассоциирующиеся со значимым риском больших кровотечений; одновременное введение прочих антикоагулянтов
	FDA: Рекомендации по выбору дозы у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мг/мин отсутствуют; клинически значимое неостановленное кровотечение; травма с повышенным риском кровотечения; спонтанное или ятрогенное нарушение гемостаза; повреждение или заболевание печени, которое потенциально может сократить продолжительность жизни; ≥ 2 -кратное увеличение уровня ферментов печени; возраст < 18 лет; повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата		FDA: Неостановленное кровотечение, тяжело протекающая реакция гиперчувствительности
Назначение с соблюдением предосторожностей (при необходимости тщательный контроль за наличием кровотечений/ развитием анемии)	EMA: Умеренно выраженное повреждение почек (клиренс креатинина 30-50 мг/мин), масса тела < 50 кг или возраст ≥ 75 лет, повышенный риск геморрагических осложнений (врожденные или приобретенные коагулопатии, тромбоцитопения или функциональные тромбоцитопатии, пептическая язва желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, недавнее желудочно-кишечное кровотечение, недавнее проведение биопсии или крупная травма, недавнее внутричерепное кровоизлияние, оперативное вмешательство на глазу, головном/спинном мозге, инфекционный эндокардит)	EMA: Клиренс креатинина 15-29 мг/мин, повышенный риск геморрагических осложнений (врожденные или приобретенные геморрагические диатезы, неконтролируемая артериальная гипертензия, пептическая язва желудочно-кишечного тракта в фазе обострения сейчас либо в недавнем прошлом, сосудистая ретинопатия, недавнее внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние, недавнее оперативное вмешательство на глазу, головном/спинном мозге, бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе)	EMA: Все пациенты нуждаются в тщательном наблюдении для исключения геморрагических осложнений; особая осторожность необходима при одновременном приеме антиагрегантов, оперативных вмешательствах и инвазивных процедурах (отмена препарата за 48 ч), заболеваниях почек и печени, возрасте ≥ 80 лет
			FDA: Может вызвать тяжелые, потенциально фатальные кровотечения. При появлении симптомов возможного кровотечения необходима их незамедлительная клиническая оценка. Не рекомендуется имплантация искусственных клапанов сердца
Специальные меры предосторожности		FDA: С учетом того что ФП повышает риск тромбэмболии, при необходимости отмены препарата (по любой причине, кроме кровотечения) следует рассмотреть возможность назначения другого антикоагулянта	FDA: Если назначение препарата должно быть прекращено (по любой причине, кроме кровотечения) обязательно следует назначить другой антикоагулянт
Лекарственные средства, которые не следует назначать одновременно с НПАК (всем пациентам)	EMA: Индукторы Р-гликопротеина (например, рифампицин, зверобой, карбамазепин или фенитоин), ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир), противопоказаны кетоконазол для системного приема, циклопорин, итраконазол, тахрелимус, дронедазон	EMA: Высокоактивные ингибиторы Р-гликопротеина и СYP3A4: азоловые антимикотики (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир)	EMA: Высокоактивные ингибиторы Р-гликопротеина и СYP3A4: азоловые антимикотики (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир); высокоактивные индукторы Р-гликопротеина и СYP3A4: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или зверобой
	FDA: Индукторы Р-гликопротеина (например, рифампин), ингибиторы Р-гликопротеина (дронедазон, кетоконазол для системного приема)	FDA: Ингибиторы Р-гликопротеина и СYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир, лопинавир/ритонавир, индинавир/ритонавир, кониваптан), индукторы Р-гликопротеина и СYP3A4 (например, карбамазепин, фенитоин, рифампин, зверобой)	FDA: Высокоактивные индукторы СYP3A4 и Р-гликопротеина (например, рифампин, карбамазепин, фенитоин, зверобой)
Лекарственные средства, которые не следует назначать одновременно с НПАК пациентам с патологией почек	FDA: Ингибиторы Р-гликопротеина (например, кетоконазол для системного приема, дронедазон, верапамил, амиодарон, хинидин, кларитромицин), если клиренс креатинина < 30 мг/мин		
Лекарственные средства, одновременный прием которых с НПАК требует осторожности (для всех пациентов)	EMA: Некоторые высокоактивные ингибиторы Р-гликопротеина (могут повысить концентрацию дабигатрана), например амиодарон, верапамил, хинидин, кларитромицин; препараты, повышающие риск кровотечений (антиагреганты, гепарин, фибринолитики, нестероидные противовоспалительные средства)	EMA: Высокоактивные индукторы Р-гликопротеина (могут снизить концентрацию ривароксабана), например рифампин, рифампицин, зверобой, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал; препараты, повышающие риск кровотечений (например, нестероидные противовоспалительные средства, аспирин, прочие антиагреганты либо иные антитромботические средства)	FDA: При одновременном приеме высокоактивных ингибиторов СYP3A4 и Р-гликопротеина (например, кетоконазола, итраконазола, ритонавира, кларитромицина) рекомендуется снижение дозы препарата до 2,5 мг 2 раза в сутки
Лекарственные средства, одновременный прием которых с НПАК требует осторожности (для пациентов с почечной дисфункцией)		EMA: Высокоактивные ингибиторы СYP3A4 (могут повышать концентрацию ривароксабана), например кларитромицин, телитромицин	EMA: Пациентам с тяжелым поражением почек не рекомендован прием высокоактивных ингибиторов Р-гликопротеина и СYP3A4: азоловых антимикотиков (кетоконазола, итраконазола, вориконазола, посаконазола), ингибиторов протеазы ВИЧ (ритонавира)
		FDA: Ингибиторы Р-гликопротеина и слабые/ умеренно активные ингибиторы СYP3A4 (могут повышать концентрацию ривароксабана), например амиодарон, дилтиазем, верапамил, хинидин, ранолозин, дронедазон, феллодипин, эритромицин и азитромицин; при почечной дисфункции эти средства допустимо использовать лишь в том случае, если их потенциальная польза перевешивает тот вред, который они могут причинить	FDA: Какие-либо указания отсутствуют
Рекомендации по переходу с АВК на НПАК	Отмена АВК и начало приема дабигатрана после того, как МНО снизится до $< 2,0$	Отмена АВК и начало приема ривароксабана после того, как МНО достигнет $\leq 3,0$ (EMA) или $< 3,0$ (FDA)	EMA: Отмена варфарина или другого АВК и начало приема апиксабана после того, как МНО достигнет $< 2,0$ FDA: Отмена варфарина и начало приема апиксабана после того, как МНО достигнет $< 2,0$
Рекомендации по переходу с НПАК на АВК	EMA: Срок назначения АВК определяется клиренсом креатинина. Если этот показатель составляет ≥ 50 мг/мин, прием АВК следует начинать за 3 дня до предполагаемой отмены дабигатрана. Если клиренс креатинина равен 30-49 мг/мин, прием АВК следует начинать за 3 дня до предполагаемой отмены дабигатрана	EMA: АВК и ривароксабан следует принимать совместно до тех пор, пока МНО не повысится до $\geq 2,0$. Стандартную стартовую дозу АВК назначают на протяжении первых 2 сут переходного периода, после чего дозу АВК подбирают, руководствуясь значениями МНО. МНО не следует определять раньше, чем через 24 ч с момента приема последней дозы ривароксабана	EMA: После начала приема АВК апиксабан необходимо принимать в течение еще по меньшей мере 2 сут. Спустя 2 сут следует определить МНО, после чего решают вопрос о допустимости приема еще одной дозы апиксабана. Совместный прием 2 препаратов продолжают до тех пор, пока МНО не достигнет 2,0
	FDA: Если клиренс креатинина составляет 15-30 мг/мин, терапию АВК начинают за 1 сут до отмены дабигатрана	FDA: Следует отменить ривароксабан, а затем вместо следующей дозы этого препарата назначить парентеральный антикоагулянт/АВК	FDA: Для того чтобы оценить адекватность дозы варфарина, определять МНО на фоне одновременного приема двух препаратов нецелесообразно. При необходимости продолжения антикоагулянтной терапии нужно отменить апиксабан, а затем вместо следующей дозы этого препарата назначить парентеральный антикоагулянт или АВК. Парентеральный антикоагулянт отменяют, если МНО достигает приемлемого уровня
Пропуск приема	При пропуске дозы принимать препарат в двойной дозе не следует. Если препарат не был принят вовремя, его следует принять в тот же день как можно скорее. Если временной промежуток между приемом пропущенной и очередной дозой составляет < 6 ч, следует принимать только очередную дозу препарата	EMA: При пропуске дозы принимать двойную дозу препарата в тот же день не следует. Если препарат не был принят вовремя, его следует принять сразу же и на следующий день принимать в рекомендуемой дозе 1 раз в сутки FDA: Если препарат не был принят своевременно, необходимо в тот же день как можно скорее принять лекарство в требуемой дозе. Для пациентов, получающих 15 или 20 мг препарата в сутки, следует немедленно принять пропущенную дозу препарата	При пропуске дозы принимать препарат в двойной дозе не следует. Если препарат не был принят вовремя, его следует принять в тот же день как можно скорее. Необходимо возобновить двукратный прием препарата