

Информация по минимизации рисков  
для медицинских работников

# ДОМИСАБАН® (МНН апиксабан)

Таблетки 2,5 и 5 мг,  
покрытые пленочной оболочкой

Данный выпуск образовательного материала для работников здравоохранения и пациентов был согласован с уполномоченными органами (Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)).

Данный материал представляет Вашему сведению информацию о том, как снизить риски, связанные с использованием препарата ДОМИСАБАН® (МНН апиксабан). Вы можете объяснить пациенту наиболее важную информацию по безопасности препарата, включенную в образовательный материал для пациентов. Отчеты о нежелательных явлениях должны подаваться в соответствии с локальными нормативными требованиями по фармаконадзору.



**Р-ФАРМ**  
Инновационные  
технологии  
здоровья

Данные сведения не имеют рекламного характера и предназначены для внимательного изучения перед назначением, выдачей и приемом аликсабана. Ниже приведена важная информация по минимизации рисков, связанных с применением аликсабана. Перед началом лечения аликсабаном убедитесь, что каждый риск был тщательно рассмотрен и приняты соответствующие меры по минимизации риска. Данная информация не заменяет ОХЛП (общую характеристику лекарственного препарата), которую следует внимательно изучить в полном объеме прежде, чем начинать лечение аликсабаном.

Применение данного лекарственного средства подлежит дополнительному наблюдению. **НЕОБХОДИМО СООБЩАТЬ О ПОДОЗРЕВАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ.**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

**Российская Федерация**

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Факс: +7 (495) 698-31-18

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

**О нежелательных явлениях рекомендуется также сообщать в АО «Р-Фарм»**

119421, Москва, ул. Берзарина, д.19. корпус 1

Тел.: +7 (495) 956-79-37, +7 (495) 956-79-38

e-mail: [safety@rpharm.ru](mailto:safety@rpharm.ru)

## ДОМИСАБАН® (апиксабан)

### Информация по минимизации рисков для медицинских работников

Данный материал не заменяет собой Общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) ДОМИСАБАН®. Полная Инструкция по медицинскому применению приведена в ОХЛП. Цифровая версия Инструкции по назначению / Информации по минимизации рисков для медицинских работников доступна по следующему адресу: [medinfo@rpharm.ru](mailto:medinfo@rpharm.ru)

Данный материал предоставляется с целью минимизации риска кровотечений при применении апиксабана, а также чтобы помочь медицинским работникам минимизировать данный риск.

## Содержание

Карточка-напоминание для пациентов .....	4
Показание к применению: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих один или несколько факторов риска [1,2] .....	5
Рекомендации по дозированию препарата .....	5
Снижение доз .....	5
Пропуск дозы .....	6
Пациенты с нарушением функции почек .....	6
Пациенты с нарушением функции печени .....	7
Пациенты, которым проводится катетерная абляция .....	7
Пациенты, которым проводится кардиоверсия .....	7
Показание к применению: лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА [1,2] .....	9
Рекомендации по дозированию препарата .....	9
Пропуск дозы .....	10
Пациенты с нарушением функции почек .....	10
Пациенты с нарушением функции печени .....	10
Пациенты с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой или пациенты, которым требуется тромболитис, либо эмболэктомия легочной артерии .....	11
Пациенты с прогрессирующими злокачественными новообразованиями .....	11
Показание к применению: профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава [1] .....	12
Рекомендации по дозированию препарата .....	12
Пропуск дозы .....	12
Пациенты с нарушением функции почек .....	12
Пациенты с нарушением функции печени .....	13
Переход на апиксабан с других препаратов и переход с апиксабана на другие препараты [1,2] .....	13
Пациенты с повышенным риском кровотечений [1,2] .....	14
Оперативные вмешательства и инвазивные процедуры [1, 2, 3] .....	16
Временная отмена [1, 2] .....	16
Спинальная / эпидуральная анестезия или пункция [1] .....	16
Действия при передозировке и развитии кровотечений [1, 2] .....	18
Интерпретация лабораторных показателей для оценки свертывания крови (показателей коагулограммы) [1, 2] .....	19
Литературные источники .....	21



## Карточка-напоминание для пациентов

Каждому пациенту, которому назначается апиксабан в дозах 2,5 мг или 5 мг, необходимо выдать Карточку-напоминание для пациентов, а также разъяснить важность проведения антикоагулянтной терапии и её последствия. Карточка-напоминание для пациентов вместе с листком-вкладышем находится внутри упаковок с апиксабаном по 2,5 мг и 5 мг.

При назначении препарата врач должен обсудить с пациентами важность соблюдения режима терапии, объективные признаки и жалобы, которые могут свидетельствовать о кровотечении, а также разъяснить, когда следует обращаться за медицинской помощью.

В Карточке-напоминании для пациентов содержатся сведения для медицинских работников о проведении антикоагулянтной терапии, а также приведена важная контактная информация на случай экстренных ситуаций.

Пациентам следует рекомендовать всегда носить данную карточку-напоминание с собой и предоставлять её всем медицинским работникам. Кроме того, им следует напомнить о необходимости информировать медицинских работников о том, что они принимают апиксабан в случае возникновения необходимости в оперативных вмешательствах или инвазивных процедурах.

Дополнительные экземпляры Карточки-напоминания для пациентов можно получить, обратившись в Службу медицинской информации компании АО «Р-Фарм» по электронной почте [medinfo@rpharm.ru](mailto:medinfo@rpharm.ru) или по телефонам +7 (495) 956-79-37; +7 (495) 956 79 38

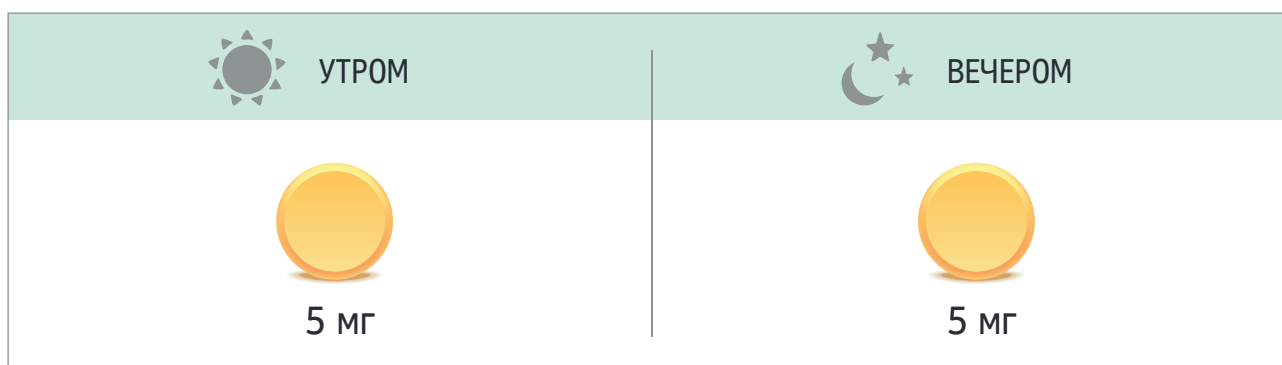
## Показание к применению: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих один или несколько факторов риска [1,2]

Факторы риска развития инсульта при неклапанной ФП включают наличие инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальную гипертензию, сахарный диабет, а также хроническую сердечную недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA).

### Рекомендации по дозированию препарата

Режим дозирования апиксабана для профилактики инсульта и системных эмболий у взрослых пациентов с неклапанной ФП при наличии одного или нескольких факторов риска: 5 мг внутрь 2 раза в сутки, запивая водой, вне зависимости от приёма пищи. Терапию следует продолжать длительно (рисунок 1).

Рисунок 1



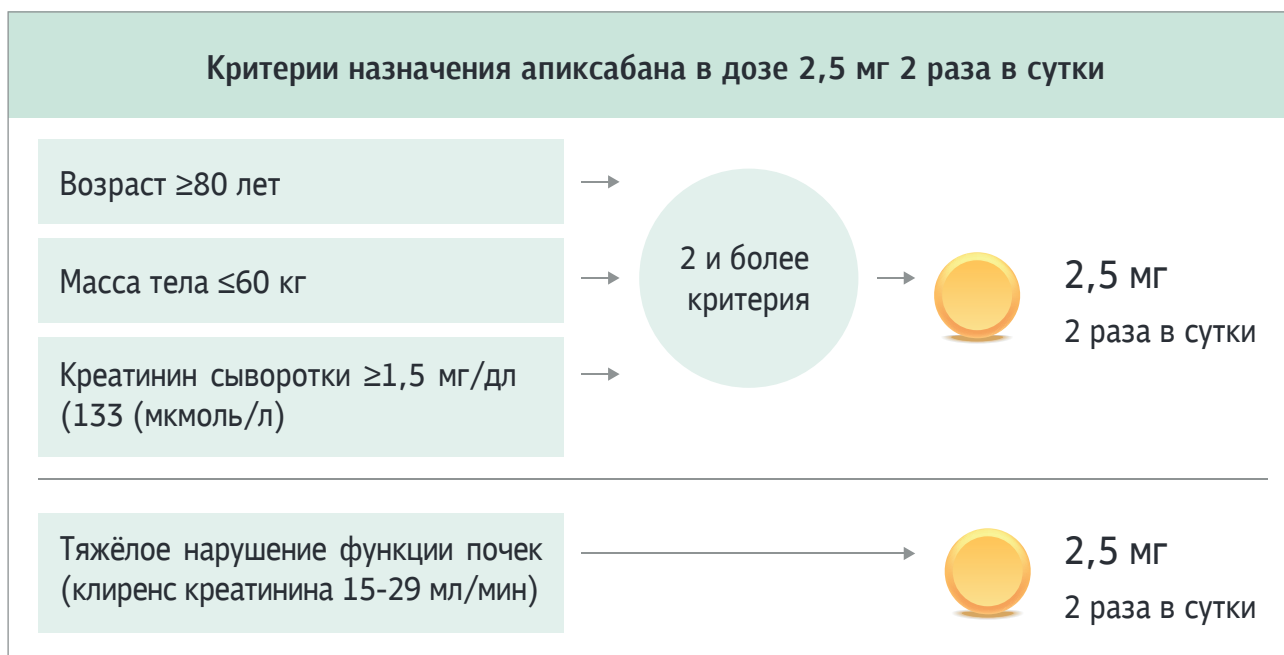
Если пациент не может проглотить таблетку целиком, таблетку апиксабана можно размельчить и размешать с водой, либо с 5% водным раствором глюкозы, либо с яблочным соком до образования суспензии, либо добавить в яблочное пюре и сразу же после этого принять внутрь. В качестве альтернативы допускается размельчение и размешивание таблеток апиксабана с водой или 5% водным раствором глюкозы в объёме 60 мл до образования суспензии с непосредственным введением в назогастральный зонд. После размельчения таблетки апиксабана сохраняют стабильность в воде, 5% водном растворе глюкозы, яблочном соке или яблочном пюре в течение 4 часов.

### Снижение доз

При наличии у пациентов, по крайней мере, одного из следующих критериев: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг или креатинин сыворотки  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л), рекомендуемая доза апиксабана составляет 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки (рисунок 2).

У пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) доза апиксабана также должна составлять 2,5 мг 2 раза в сутки, при этом не требуется соответствия пациента никаким дополнительным критериям (рисунок 2).

Рисунок 2



## Пропуск дозы

В случае пропуска дозы пациенту следует немедленно принять аликсабан и продолжить его приём 2 раза в сутки по ранее назначенной схеме.

## Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек	
Диализ	Не рекомендуется
Почечная недостаточность (клиренс креатинина $< 15$ мл/мин)	Не рекомендуется
Тяжёлое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин)	Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки
Лёгкое (клиренс креатинина 51-80 мл/мин) или умеренное (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) нарушение функции почек	5 мг 2 раза в сутки. Коррекции дозы не требуется, если у пациента отсутствуют критерии снижения дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки на основании возраста, массы тела и/или креатинина сыворотки (см. раздел по дозированию)

## Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечений	Противопоказано
Тяжёлое нарушение функции печени	Не рекомендуется
Лёгкое или умеренное нарушение функции печени (классов А и В по Чайлд-Пью)	С осторожностью; Коррекция дозы не требуется

Перед началом терапии апиксабаном следует провести определение лабораторных параметров, отражающих функцию печени. Пациенты с повышенной активностью печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) / аспартатаминотрансферазы (АСТ) до уровней выше, чем 2 верхние границы нормы, или с повышенным уровнем общего билирубина до уровня 1,5 верхних границ нормы и более исключались из клинических исследований. Следует соблюдать осторожность при применении апиксабана у данных пациентов.

## Пациенты, которым проводится катетерная абляция

Апиксабан можно продолжать применять у пациентов, которым проводится катетерная абляция по поводу фибрилляции предсердий.

## Пациенты, которым проводится кардиоверсия

Допускается начало или продолжение терапии апиксабаном у пациентов с неклапанной ФП, которым может потребоваться кардиоверсия.

В ситуации, когда пациенту, ранее не получавшему антикоагулянты, показана кардиоверсия, перед ее проведением, согласно общепринятым медицинским рекомендациям, следует рассмотреть вопрос об исключении тромбоза левого предсердия при помощи инструментальных методов исследования с возможностью визуализации тромба (чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) или компьютерная томография (КТ)). Если ранее тромбоз полостей сердца уже выявлялся, следует соблюдать общепринятые медицинские рекомендации по проведению необходимых мероприятий перед кардиоверсией.

Статус пациента	Имеются ли у пациента критерии снижения дозы?	Режим дозирования
Начало терапии апиксабаном	Нет	5 мг 2 раза в сутки на протяжении минимум 2,5 суток (5 отдельных доз) перед кардиоверсией
	Да	2,5 мг 2 раза в сутки на протяжении минимум 2,5 суток (5 отдельных доз) перед кардиоверсией
Длительности периода перед кардиоверсией недостаточно для приёма 5 доз апиксабана	Нет	Нагрузочная доза 10 мг минимум за 2 часа до кардиоверсии, далее – приём по 5 мг 2 раза в сутки
	Да	Нагрузочная доза 5 мг минимум за 2 часа до кардиоверсии, далее – приём по 2,5 мг 2 раза в сутки

От всех пациентов перед проведением кардиоверсии следует получить подтверждение о надлежащем приеме апиксабана согласно назначению врача. В ходе принятия решения о начале терапии и её длительности необходимо опираться на установленные клинические рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов, которым требуется проведение кардиоверсии.

## Показание к применению: лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА [1,2]

### Рекомендации по дозированию препарата









Режим дозирования апиксабана для лечения острого ТГВ и ТЭЛА: 10 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении первых 7 дней, с последующим переходом на прием по 5 мг 2 раза в сутки внутрь; препарат следует принимать, запивая водой, вне зависимости от приёма пищи.

Решение вопроса о продолжительности терапии (не менее 3 месяцев) следует принимать индивидуально в зависимости от наличия факторов риска (перенесённого оперативного вмешательства, травмы, иммобилизации).

Режим дозирования апиксабана для профилактики рецидивирующего ТГВ и рецидивирующей ТЭЛА: 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки, запивая водой, вне зависимости от приёма пищи.

Если показанием к применению препарата является рецидивирующий ТГВ и рецидивирующая ТЭЛА, приём препарата по 2,5 мг 2 раза в сутки следует начинать после завершения 6 месяцев терапии апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или другим антикоагулянтом (рисунок 3).

Рисунок 3

СХЕМА ПРИЁМА	 УТРОМ	 ВЕЧЕРОМ	СУТОЧНАЯ ДОЗА
<b>Лечение острого ТГВ или острой ТЭЛА (не менее 3 месяцев)</b>			
<b>Дни 1–7:</b> 10 мг 2 раза в сутки →	 5 мг    5 мг	 5 мг    5 мг	20 мг
<b>С 8 дня и далее:</b> 5 мг 2 раза в сутки →	 5 мг	 5 мг	10 мг
<b>Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или рецидивирующей ТЭЛА после завершения 6 месяцев антикоагулянтной терапии</b>			
2,5 мг 2 раза в сутки →	 2,5 мг	 2,5 мг	5 мг

Общая длительность терапии должна подбираться индивидуально после тщательного сопоставления пользы лечения и риска кровотечений.

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, таблетку аписабана можно размельчить и размешать с водой, либо с 5% водным раствором глюкозы, либо с яблочным соком до образования суспензии, либо добавить в яблочное пюре и сразу же после этого принять внутрь. В качестве альтернативы допускается размельчение и размешивание таблеток аписабана с водой или 5% водным раствором глюкозы в объёме 60 мл до образования суспензии с непосредственным введением в назогастральный зонд. После размельчения таблетки аписабана сохраняют стабильность в воде, 5% водном растворе глюкозы, яблочном соке или яблочном пюре в течение 4 часов.

## Пропуск дозы

В случае пропуска дозы пациенту следует немедленно принять аписабан и продолжить его приём 2 раза в сутки по ранее назначенной схеме.

## Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек	
Диализ	Не рекомендуется
Почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин)	Не рекомендуется
Тяжёлое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин)	С осторожностью
Лёгкое (клиренс креатинина 51–80 мл/мин) или умеренное (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) нарушение функции почек	Коррекция дозы не требуется

## Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечений	Противопоказано
Тяжёлое нарушение функции печени	Не рекомендуется
Лёгкое или умеренное нарушение функции печени (классов А и В по Чайлд-Пью)	С осторожностью; Коррекция дозы не требуется

Перед началом терапии аписабаном следует провести определение лабораторных параметров, отражающих функцию печени. Пациенты с повышенной активностью печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) / аспартатаминотрансферазы (АСТ) до уровней выше, чем 2 верхние границы нормы или с повышенным уровнем общего билирубина до уровня 1,5 верхних границ нормы и более исключались из клинических исследований. Следует соблюдать осторожность при применении аписабана у данных пациентов.



## **Пациенты с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой или пациенты, которым требуется тромболизис либо лёгочная эмболэктомия**

Апиксабан не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА при нестабильной гемодинамике, либо у пациентов с показаниями к тромболизису или эмболэктомии лёгочной артерии.

## **Пациенты с прогрессирующими злокачественными новообразованиями**

У пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями может быть повышен риск как венозных тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. В тех случаях, когда для лечения ТГВ или ТЭЛА у онкологических пациентов рассматривается вопрос о назначении апиксабана, следует тщательно сопоставить пользу и риски.

## Показание к применению: профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава [1]

### Рекомендации по дозированию препарата

Режим дозирования аликсабана: 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки, запивая водой, вне зависимости от приёма пищи. Первый приём должен находиться в интервале от 12 до 24 часов до оперативного вмешательства.

Для определения точного времени приема препарата пациентом в рамках указанного интервала, врач должен учитывать как потенциальную пользу ранней антикоагуляции для профилактики ВТЭ, так и повышенный риск послеоперационных кровотечений.

У пациентов, которым проводится эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 суток.

У пациентов, которым проводится эндопротезирование коленного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 10 до 14 суток.

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, таблетку аликсабана можно размельчить и размешать с водой, либо с 5% водным раствором глюкозы, либо с яблочным соком до образования суспензии, либо добавить в яблочное пюре и сразу же после этого принять внутрь. В качестве альтернативы допускается размельчение и размешивание таблеток аликсабана с водой или 5% водным раствором глюкозы в объёме 60 мл до образования суспензии с непосредственным введением в назогастральный зонд. После размельчения таблетки аликсабана сохраняют стабильность в воде, 5% водном растворе глюкозы, яблочном соке или яблочном пюре в течение 4 часов.

### Пропуск дозы

В случае пропуска дозы пациенту следует немедленно принять аликсабан и продолжить его приём 2 раза в сутки по ранее назначенной схеме.

### Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек	
Диализ	Не рекомендуется
Почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин)	Не рекомендуется
Тяжёлое нарушение функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин)	С осторожностью
Лёгкое (клиренс креатинина 51–80 мл/мин) или умеренное (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) нарушение функции почек	Коррекция дозы не требуется

## Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени	
Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечений	Противопоказано
Тяжёлое нарушение функции печени	Не рекомендуется
Лёгкое или умеренное нарушение функции печени (классов А и В по Чайлд-Пью)	С осторожностью; Коррекция дозы не требуется

Перед началом терапии апиксабаном следует провести определение лабораторных параметров, отражающих функцию печени. Пациенты с повышенной активностью печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) / аспаратаминотрансферазы (АСТ) до уровней выше, чем 2 верхние границы нормы или с повышенным уровнем общего билирубина до уровня 1,5 верхних границ нормы и более исключались из клинических исследований. Следует соблюдать осторожность при применении апиксабана у данных пациентов.

## Переход на апиксабан с других препаратов и переход с апиксабана на другие препараты [1,2]

Переход с парентеральных антикоагулянтов на апиксабан (и обратно) может осуществляться при очередной плановой дозе. Эти лекарственные препараты не следует применять одновременно.

### *Переход с терапии антагонистами витамина К (АВК) на апиксабан*

При переводе пациентов с терапии варфарином (или другими АВК) на апиксабан следует отменить варфарин (или другие АВК) и начать терапию апиксабаном, когда значение международного нормализованного отношения (МНО) будет составлять  $<2,0$  (см. рисунок 4).

Рисунок 4



### *Перевод с апиксабана на терапию АВК*

При переводе пациентов с апиксабана на терапию АВК следует продолжать приём апиксабана на протяжении, по крайней мере, 2 суток. После 2 суток совместного приёма апиксабана с АВК следует определить значение МНО перед очередным приёмом апиксабана. Необходимо продолжать совместный приём апиксабана с АВК до тех пор, пока МНО не станет  $\geq 2,0$ .

## Пациенты с повышенным риском кровотечений [1,2]

У некоторых пациентов повышен риск кровотечений, в связи с чем следует проводить **мониторинг** возможной симптоматики геморрагических осложнений. В случае повышения риска кровотечений следует соблюдать **осторожность** при применении аписабана. В случае развития тяжёлого кровотечения следует **отменить** аписабан.

### Состояния, при которых применение препарата противопоказано, если они рассматриваются в качестве значимых факторов риска крупных кровотечений

- Активные клинически значимые кровотечения
- Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым повышением риска кровотечений
- Язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в настоящее время или в анамнезе
- Наличие злокачественных новообразований, сопровождающихся повышенным риском кровотечений
- Недавняя травма головного или спинного мозга
- Недавно проведенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, либо офтальмологическое оперативное вмешательство
- Внутрочерепное кровоизлияние в недавнем анамнезе
- Известное или подозреваемое наличие варикозного расширения вен пищевода, артериовенозных мальформаций, сосудистых аневризм или значимых отклонений со стороны внутрипозвоночных или внутрочерепных сосудов

### Взаимодействия с другими лекарственными препаратами, влияющие на гемостаз

#### Антикоагулянты

- Нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (например, эноксапарин, далтепарин), производные гепарина (например, фондапаринукс)
- Пероральные антикоагулянты (например, варфарин, ривароксабан, дабигатран)

Учитывая повышенный риск кровотечений, одновременное применение аписабана и любых других антикоагулянтов **противопоказано**, за исключением особых обстоятельств при переводе с одного антикоагулянта на другой, если НФГ применяется в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера, либо если НФГ применяется во время катетерной аблации по поводу фибрилляции предсердий.

#### Ингибиторы агрегации тромбоцитов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина / норадреналина и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Одновременное применение аписабана и антитромбоцитарных препаратов повышает риск кровотечений. Следует соблюдать осторожность при совместном применении аписабана с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) / селективными ингибиторами обратного захвата норадреналина (СИОЗН), нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), ацетилсалициловой кислотой (АСК) и/или ингибиторами P2Y12 (например, клопидогрелом). Опыт совместного применения с другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (например, антагонистами рецепторов GPIIb/IIIa, дипиридамолом, декстраном или сульфипиразоном), либо с тромболитическими препаратами ограничен. Поскольку подобные препараты увеличивают риск кровотечений, совместное применение указанных лекарственных препаратов с аписабаном не рекомендуется.

## Факторы, которые могут приводить к увеличению экспозиции / уровня апиксабана в плазме

Нарушение функции почек	<p><i>См. разделы, посвящённые нарушению функции почек, в рекомендациях по дозированию по каждому из показаний в отдельности</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Применение не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина &lt;15 мл/мин или у пациентов, которым проводится диализ</li> <li>• Не требуется коррекции дозы у пациентов с лёгким или умеренным нарушением функции почек</li> </ul> <p><b>Пациенты с неклапанной ФП</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) следует применять более низкие дозы апиксабана – по 2,5 мг 2 раза в сутки</li> <li>• Пациентам с креатинином сыворотки <math>\geq 1,5</math> мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом <math>\geq 80</math> лет или массой тела <math>\leq 60</math> кг следует принимать апиксабан в более низкой дозе – по 2,5 мг 2 раза в сутки</li> </ul>
Пожилой возраст	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Коррекция дозы не требуется</li> <li>• <b>Пациенты с неклапанной ФП:</b> коррекция дозы не требуется, если отсутствуют прочие факторы риска</li> </ul>
Низкая масса тела ( $\leq 60$ кг)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Коррекция дозы не требуется</li> <li>• <b>Пациенты с неклапанной ФП:</b> коррекция дозы не требуется, если отсутствуют прочие факторы риска</li> </ul>
Сопутствующее применение с мощными ингибиторами CYP3A4, P-гликопротеина (P-gp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не рекомендуется применять апиксабан у пациентов, получающих сопутствующую системную терапию мощными ингибиторами CYP3A4, P-гликопротеина (P-gp), такими как противогрибковые препараты азольного ряда (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир)</li> </ul>
Сопутствующее применение с препаратами, которые не считаются мощными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не требуется коррекция дозы апиксабана при сопутствующем применении, например, с амиодароном, кларитромицином, дилтиаземом, флуконазолом, напроксеном, хинидином и верапамилом</li> </ul>

## Факторы, которые могут приводить к уменьшению экспозиции / уровня апиксабана в плазме

Сопутствующее применение с мощными индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сопутствующее применение апиксабана с мощными индукторами CYP3A4 и P-gp (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем) может вызывать уменьшение показателей экспозиции апиксабана примерно на 50% и требует осторожности.</li> <li>• <b>Лечение ТГВ или ТЭЛА:</b> апиксабан не рекомендован</li> </ul>
--	--

## Оперативные вмешательства и инвазивные процедуры [1, 2, 3]

Следует отменить апиксабан перед выполнением плановых оперативных вмешательств или инвазивных процедур (кроме кардиоверсии или катетерной аблации), сопровождающихся повышенным риском развития кровотечений (см. таблицу ниже).

При невозможности отложить проведение оперативных вмешательств или инвазивных процедур следует соблюдать осторожность, принимая во внимание увеличение риска кровотечений. Риск кровотечений следует сопоставить со срочностью проведения вмешательства.

Если пациенту, получающему апиксабан, требуется провести плановую процедуру, например, хирургическое вмешательство или инвазивную процедуру, сопровождающуюся повышенным риском кровотечений, следует отменить апиксабан заблаговременно до выполнения процедуры, с целью снижения риска кровотечений, связанных с антикоагулянтным эффектом. Период полувыведения апиксабана составляет примерно 12 часов. По истечению данного периода апиксабан представляет собой обратимый ингибитор фактора Ха, в связи с чем действие апиксабана прекращается через 24-48 часов от последнего приема.

Отмена апиксабана перед проведением плановых оперативных вмешательств / инвазивных процедур	
Низкий риск кровотечений (включая вмешательства, при которых развившиеся кровотечения будут критическими вследствие своей локализации и/или смогут легко контролироваться при применении простых механических методов гемостаза)	Минимум за <b>24 часа</b> до выполнения планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры.
Средний или высокий риск кровотечений (включая вмешательства, при которых вероятность клинически значимых кровотечений исключить нельзя, либо если риск кровотечений считается неприемлемым)	Минимум за <b>48 часов</b> до выполнения планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры.

## Временная отмена [1, 2]

Отмена антикоагулянтов, включая апиксабан, по поводу активных кровотечений, плановых оперативных вмешательств или инвазивных процедур, повышает риск развития тромбозов. Следует избегать промежутков отсутствия терапии. Если по какой-либо причине возникает необходимость отмены антикоагулянтной терапии апиксабаном, ее следует возобновить как можно скорее, если это допустимо, учитывая клиническую ситуацию и при достижении адекватного гемостаза.

## Спинальная / эпидуральная анестезия или пункция [1]

Если проводится нейроаксиальная анестезия (спинальная / эпидуральная) или спинальная / эпидуральная пункция, у пациентов, получающих антитромботические препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений, повышен риск эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или необратимому параличу. Установленные эпидуральные или интратекальные катетеры для применения в послеоперационном периоде необходимо удалить, по крайней мере, за 5 часов до первого приема апиксабана.

### Указания по применению апиксабана у пациентов с установленными интратекальными или эпидуральными катетерами

Опыт клинического применения апиксабана у пациентов с интратекальными или эпидуральными катетерами отсутствует. Если возникает необходимость в подобной процедуре, учитывая общие фармакокинетические характеристики апиксабана, между последней принятой дозой апиксабана и извлечением катетера должен пройти интервал от 20 до 30 часов (2 периода полувыведения), перед извлечением катетера должен быть пропущен, по крайней мере, 1 прием. Следующий прием апиксабана возможен **минимум через 5 часов** после извлечения катетера. Как и у любых антикоагулянтных препаратов, опыт применения апиксабана в условиях нейроаксиальной блокады ограничен, в связи с чем рекомендуется соблюдать чрезвычайную осторожность (см. рисунок 5).

Пациентов необходимо часто проверять на предмет возникновения проявлений и симптомов, позволяющих заподозрить неврологические нарушения (онемение или слабость нижних конечностей, дисфункции тазовых органов). Если выявлена неврологическая симптоматика, требуется провести срочную диагностику и лечение.

Рисунок 5





## Действия при передозировке и развитии кровотечений [1, 2]

Передозировка аликсабана может привести к повышению риска кровотечений. В случае геморрагических осложнений терапию необходимо отменить и провести обследование для выявления источника кровотечения. Следует рассмотреть вопрос о начале лечения в виде хирургического гемостаза, трансфузии свежзамороженной плазмы или применения препарата, устраняющего терапевтический эффект ингибиторов фактора Ха.

В контролируемых клинических исследованиях аликсабан, принимаемый здоровыми лицами внутрь в дозах до 50 мг/сут. на протяжении 3-7 дней (по 25 мг 2 раза в сутки на протяжении 7 дней или 50 мг раз в сутки на протяжении 3 дней), не вызывал клинически значимых нежелательных реакций.

У здоровых лиц прием активированного угля через 2 часа и 6 часов после аликсабана в дозе 20 мг приводил к снижению средних значений площади под фармакокинетической кривой (AUC) на 50% и 27%, соответственно, без изменений C<sub>max</sub>. Средний период полувыведения снижался с 13,4 часа при приеме только аликсабана до 5,3 и 4,9 часа при приеме активированного угля через 2 часа и 6 часов после аликсабана, соответственно. Прием активированного угля может оказаться целесообразным в случае передозировки или непреднамеренного приема препарата.

В ситуациях, когда по поводу угрожающего жизни или неконтролируемого кровотечения требуется отмена антикоагулянтного эффекта, существуют методы медикаментозного устранения активности ингибиторов Ха. Можно также рассмотреть вопрос о применении концентратов протромбинового комплекса или рекомбинантного фактора VIIa. При применении концентрата протромбинового комплекса, содержащего 4 фактора, у здоровых лиц устранение фармакодинамических эффектов аликсабана, продемонстрированное на основании динамики результатов анализа формирования тромбина, отмечалось к моменту окончания 30-минутной инфузии, через 4 часа после ее начала показатели возвращались к исходным значениям, которые были зафиксированы до назначения аликсабана. Вместе с тем опыт клинического применения концентрата протромбинового комплекса, содержащего 4 фактора, по поводу кровотечений у пациентов, получавших аликсабан, отсутствует. На данный момент отсутствует и опыт применения рекомбинантного фактора VIIa у пациентов, получающих аликсабан. В зависимости от того, в какой степени уменьшается интенсивность кровотечения, можно рассмотреть вопрос о повторном введении рекомбинантного фактора VIIa и его титрации.

В случае крупного кровотечения следует рассмотреть вопрос о консультации гематолога при наличии такой возможности.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности гемодиализ приводит к снижению значений AUC на 14% после однократного приема аликсабана в дозе 5 мг. Маловероятно, что гемодиализ окажется эффективным способом лечения передозировки аликсабана.

## Интерпретация лабораторных показателей для оценки свертывания крови [1, 2]

Рутинный клинический мониторинг во время проведения терапии апиксабаном не требуется. В исключительных ситуациях, когда информацию об экспозиции апиксабана необходимо учитывать при принятии решений в конкретной клинической ситуации, например, при передозировке или проведении срочных хирургических вмешательств, может оказаться полезным количественное исследование активности анти-Ха.

### ***Протромбиновое время (ПВ), МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ)***

Изменения этих параметров свертывания крови при применении предполагаемых терапевтических доз апиксабана малы и характеризуются высокой вариабельностью. Не рекомендуется применять их для оценки фармакодинамических эффектов препарата.

В анализе формирования тромбина апиксабан снижает эндогенный потенциал тромбина, позволяющий количественно оценить формирование тромбина в плазме человека.

### ***Показатели для определения активности анти-Ха***

Активность апиксабана продемонстрирована в отношении фактора Ха (анти-Ха активность), которая объективно подтверждается уменьшением ферментативной активности Ха исследованиями при применении многочисленных коммерчески доступных наборов для определения анти-Ха активности; результаты различаются в зависимости от того, какой именно из лабораторных наборов используется. Результаты клинических исследований основаны лишь на данных, полученных при использовании хромогенного анализа Rotachrom® Heparin. Отмечается практически прямая зависимость активности анти-Ха от концентраций апиксабана в плазме, с достижением максимальных значений к моменту выхода на максимальные концентрации апиксабана в плазме. Взаимосвязь между концентрациями апиксабана в плазме и анти-Ха активностью в широком диапазоне доз апиксабана остается практически линейной.

В таблице 1 приведены расчетные показатели экспозиции в равновесном состоянии и анти-Ха активность по каждому показанию. У пациентов, получающих апиксабан для профилактики ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, колебание между максимальными и минимальными уровнями составляет <1,6 раза. У пациентов, с неклапанной ФП, получающих апиксабан для профилактики инсульта и системных эмболий, колебание между максимальными и минимальными уровнями составляет <1,7 раза. У пациентов, получающих апиксабан для профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), либо для профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА, колебание между максимальными и минимальными уровнями составляет <2,2 раза.

Таблица 1

<b>Ожидаемые показатели экспозиции апиксабана в равновесном состоянии и активность в отношении фактора Ха (анти-Ха активность)</b>				
	<b>Апиксабан C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>	<b>Апиксабан C<sub>min</sub> (нг/мл)</b>	<b>Активность апиксабана в отношении фактора Ха, максимальная (МЕ/мл)</b>	<b>Активность апиксабана в отношении фактора Ха, минимальная (МЕ/мл)</b>
	Медиана [5-й, 95-й процентиля]			
<b>Профилактика ВТЭ: плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава</b>				
2,5 мг 2 раза в сутки	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
<b>Профилактика инсульта и системных эмболий: неклапанная ФП</b>				
2,5 мг 2 раза в сутки *	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 мг 2 раза в сутки	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<b>Лечение ТГВ, лечение ТЭЛА, а также профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА</b>				
2,5 мг 2 раза в сутки	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 мг 2 раза в сутки	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 мг 2 раза в сутки	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

\* Пациенты с коррекцией доз на основании наличия, по крайней мере, 2 или 3 критериев снижения доз, представленных на рисунке 2.

## Литературные источники

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., с соавт. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации (ID: 382), 2020.
2. Тихилов Р.М., Корнилов Н.Н., с соавт. Гонартроз. Клинические рекомендации (ID:667), 2021.
3. Тихилов Р.М., А.М. Лиля, с соавт. Коксартроз. Клинические рекомендации (ID:666), 2021.
4. Апханова Т.В., Ахметзянов Р.В. с соавт. Тромбоз глубоких вен конечностей. Клинические рекомендации, 2022.