

Патогенез венозного и внутрисердечного тромбоза. Современные пероральные антикоагулянты

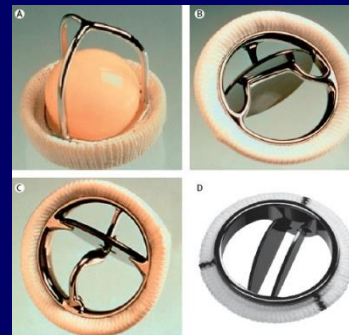
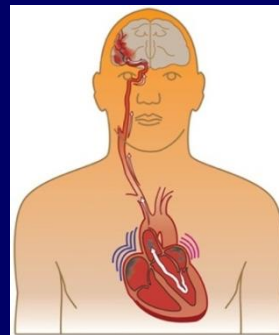
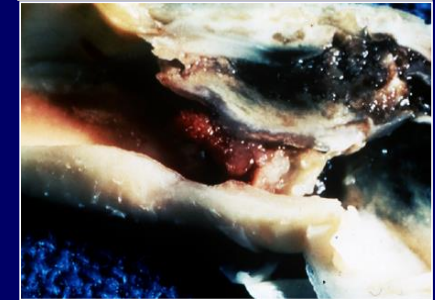
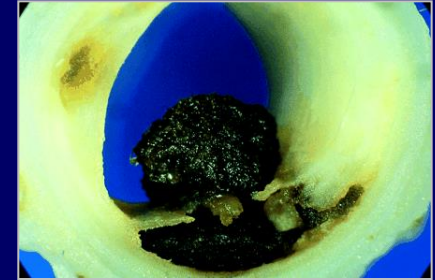
д.м.н. И.С. Явелов

ФГБУ “ГНИЦ профилактической медицины” Минздрава РФ

Школа Национального Общества по атеротромбозу

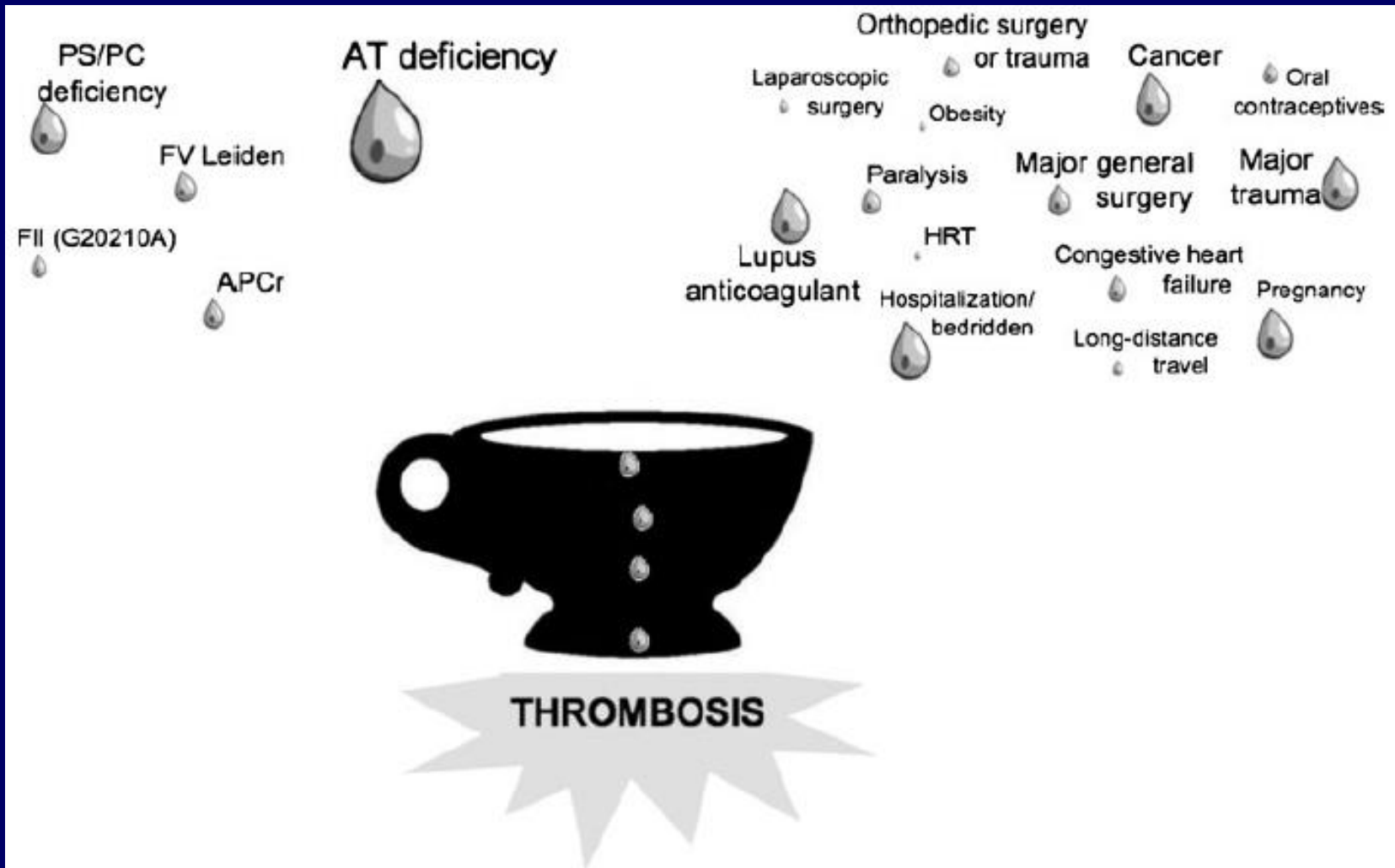
Март 2017

Триада Вирхова (1856)



Тромбофилия –
предрасположенность
к повышенному риску
венозных и *изредка артериальных*
тромбоэмболических осложнений
из-за нарушений
процесса свёртывания крови

Факторы риска венозных тромбозов



Практическое значение тромбофилий



Ассоциация
(связь)
с частотой
тромбозов

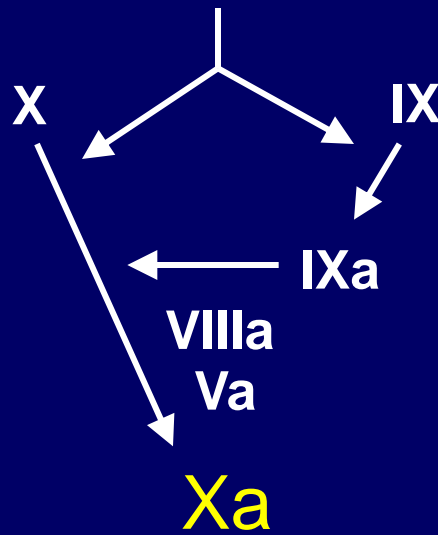
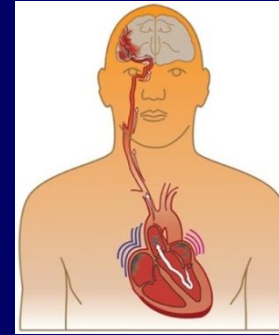
Доказательства,
что учет
тромбофилии
при выборе
лечения
положительно
скажется
на его результатах
(клинические
исследования)



Процесс свертывания крови (очень упрощенно)



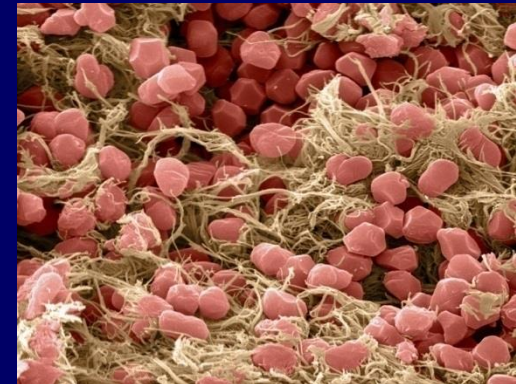
Тканевой фактор/VIIa



II (протромбин)

IIa (тромбин)

Фибриноген → **Фибрин** →

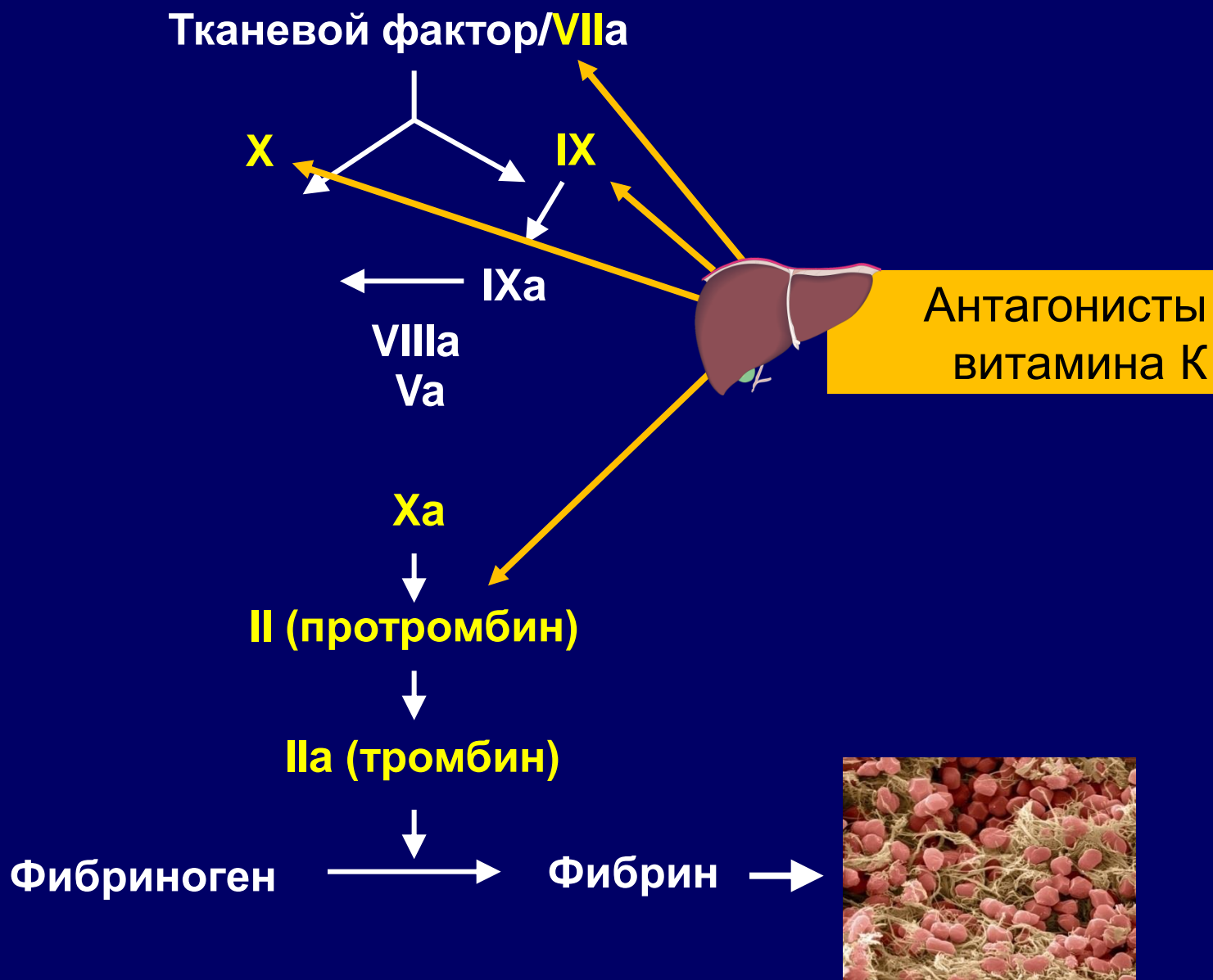


Пероральные антикоагулянты:

антагонисты витамина К

устаревшие название – непрямого действия

Современные пероральные антикоагулянты



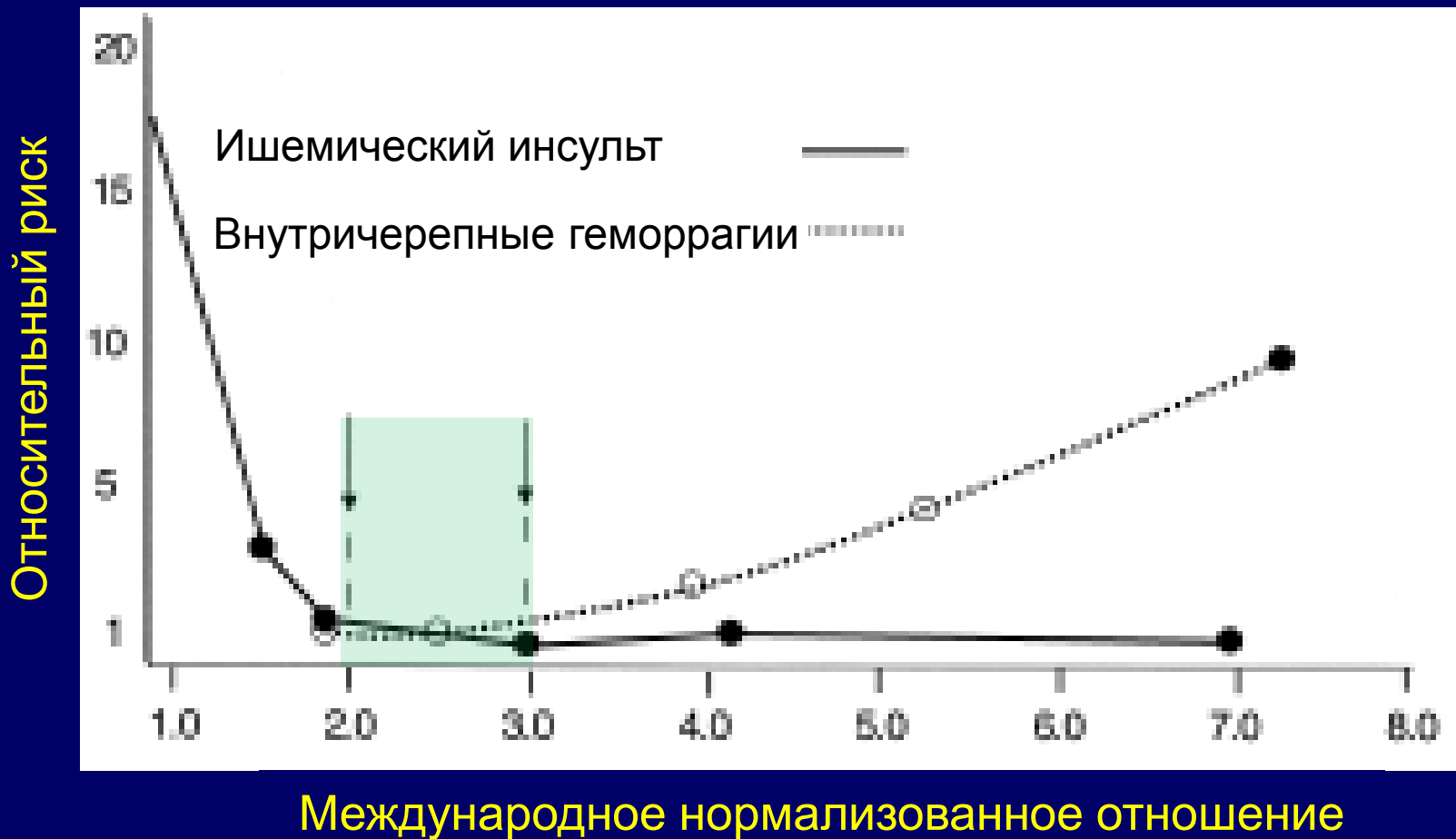
Международное нормализованное отношение

$$\left(\frac{\text{ПВ больного, сек}}{\text{Среднее нормальное ПВ, сек}} \right) \text{МИЧ}$$

ПВ – протромбиновое время

МИЧ – международный индекс чувствительности тромбопластина

Частота ишемических инсультов и внутричерепных кровоизлияний при различной интенсивности антикоагуляции в рандомизированных исследованиях антагонистов витамина К при фибрилляции предсердий



Целевое МНО

Показания

2,5 (2,0-3,0)

- Длительная профилактика и лечение венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии
- Фибрилляция предсердий у больных с факторами риска тромбоэмболических осложнений
- Кардиоверсия при затянувшихся пароксизмах мерцательной аритмии
- Ревматический митральный порок сердца в сочетании с артериальными тромбозами
- Потенциально эмбологенный тромб в полости левого желудочка
- Некоторые категории больных с протезами клапанов сердца
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда (с одновременным использованием ацетилсалициловой кислоты)
- Антифосфолипидный синдром с тромбоэмболическими осложнениями

3,0 (2,5-3,5)

- Большинство механических искусственных клапанов сердца
- Тромбоэмболии на фоне адекватного лечения антагонистами витамина К
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда (без одновременного использования ацетилсалициловой кислоты)

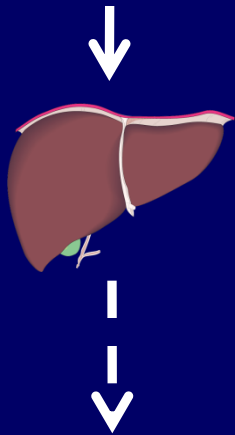
Начало антитромботического действия антагонистов витамина К

Прекращение синтеза
в печени
полноценных ФСК

+

Исчезновение из крови
полноценных ФСК, синтезированных
до начала приема препарата

Антагонист вит. К



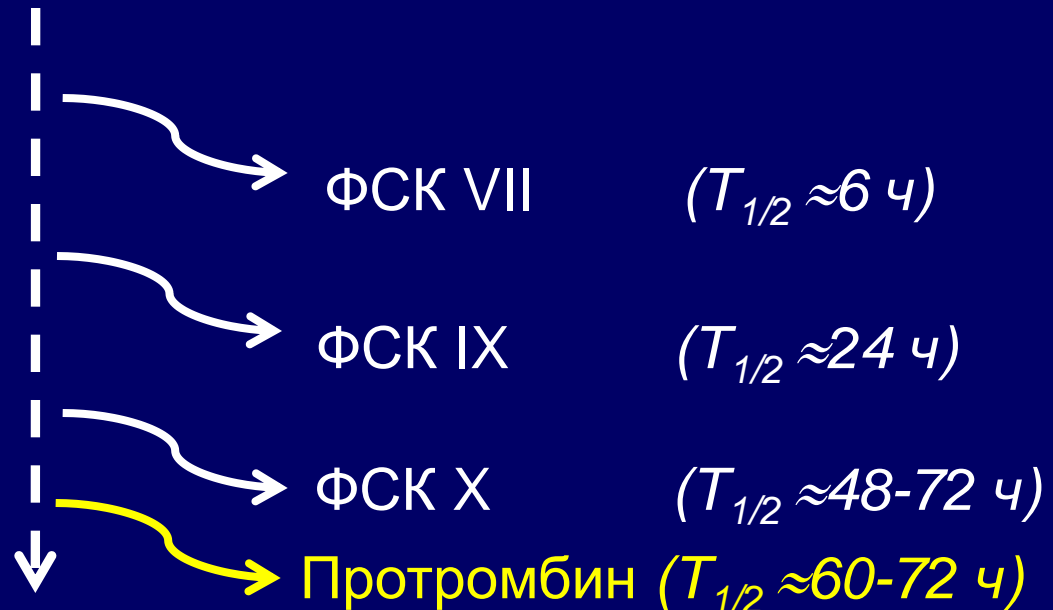
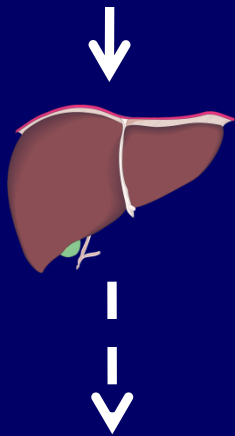
Начало антитромботического действия антагонистов витамина К

Прекращение синтеза в печени полноценных ФСК

+

Исчезновение из крови полноценных ФСК, синтезированных до начала приема препарата

Антагонист вит. К



Около 5 суток

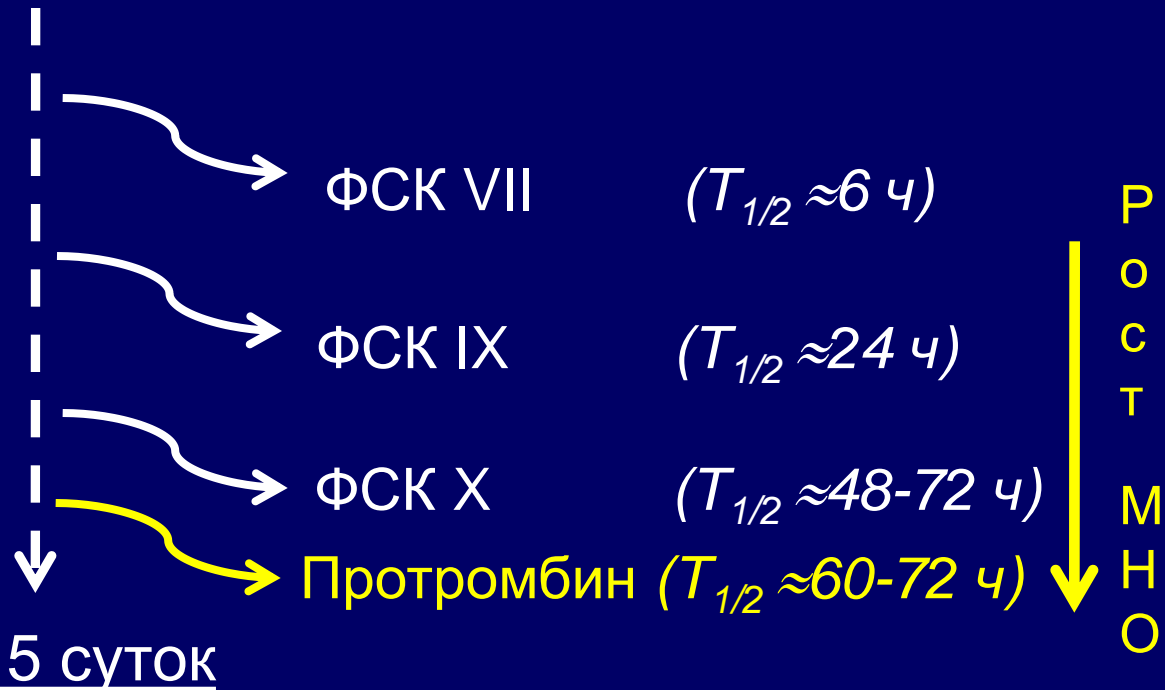
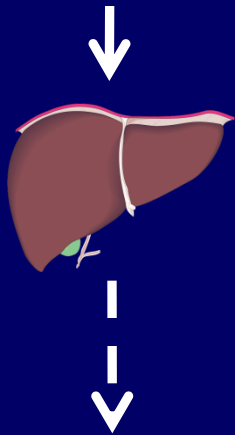
Начало антитромботического действия антагонистов витамина К

Прекращение синтеза в печени полноценных ФСК

+

Исчезновение из крови полноценных ФСК, синтезированных до начала приема препарата

Антагонист вит. К



Подбор стабильной терапевтической дозы антагонистов витамина К

2 обязательных условия:

(1) как минимум через 5 суток

И

(2) в 2-х последовательных анализах
с интервалом примерно сутки
(два последовательных дня)
будет получены два близких значения МНО
в пределах целевого диапазона

Тактика быстрого достижения и длительного поддержания оптимального уровня антикоагуляции

Раннее лечение

НФГ (лечебная доза)
НМГ (лечебная доза)
Фондапаринукс

Длительное (хроническое) лечение

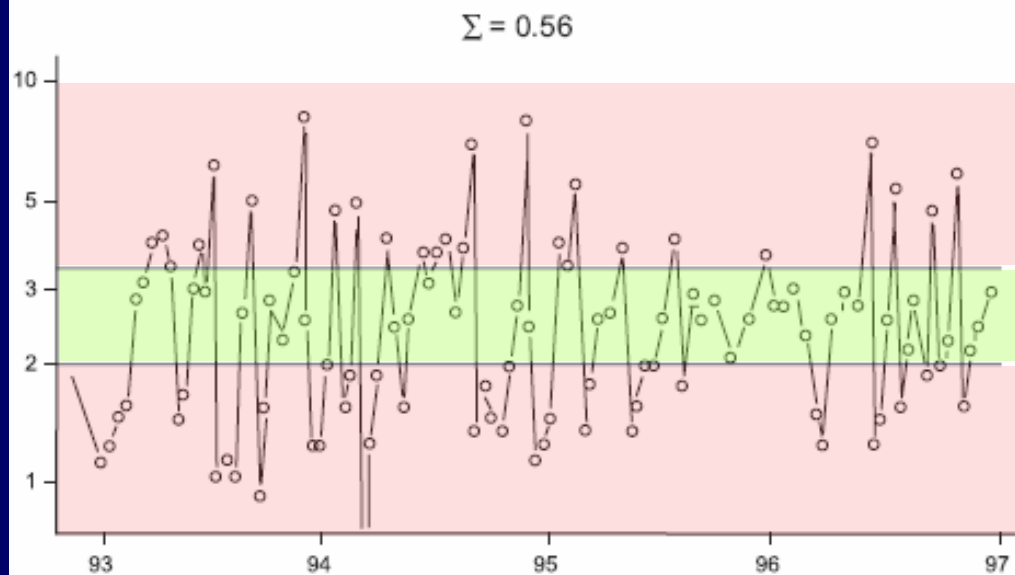
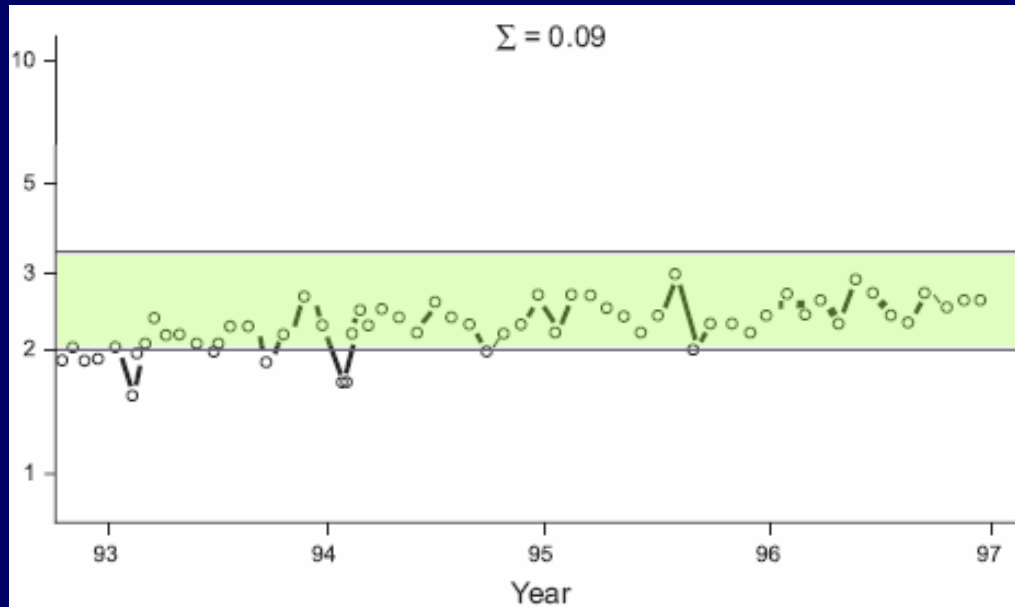
Поддержание целевого МНО

Подбор дозы
антагонистов
витамина К

Отмена парентерального антикоагулянта

- как минимум через 5 суток **И**
- не ранее, чем в 2-х последовательных анализах с интервалом примерно 24 ч (два последовательных дня)
МНО будет как минимум на нижней границе целевого диапазона

Колебания значений МНО при длительном лечении антагонистами витамина К



Неблагоприятные исходы у больных с неклапанной ФП в зависимости от стойкости поддержания целевого МНО Мета-анализ исследований SPORTIF III и V (n=3587)

Число событий на 100 человеко-лет на варфарине

	Доля времени с МНО 2-3:		
	<60%	60-75%	>75%
Инсульт или системная ТЭ	2,12	1,42	0,96
Инфаркт миокарда	1,29	0,97	0,70
Смертность	4,30	1,67	1,72
Крупные кровотечения	3,67	1,61	1,47
Геморрагический инсульт	0,20	0,28	0,06

Самостоятельное мониторирование МНО: мета-анализ 14 рандомизированных исследований

Самостоятельное мониторирование МНО способствует достоверному снижению:

- риска смерти на 39%
- риска тромбоемболий на 55%
- риска крупных кровотечений на 35%

Самостоятельное мониторирование МНО и коррекция дозы антагониста витамина К способствует достоверному снижению:

- риска смерти на 63%
- риска тромбоемболий на 75%

В обоих случаях
увеличивается время нахождения МНО
в терапевтическом диапазоне

Антагонисты витамина К – препараты

Антагонисты витамина К

Производные монокумарина

Производные индандиона

- Варфарин (*Варфарин никомед и другие*) → $T_{1/2}$ 36-42 час
- Аценокумарол (*Синкумар*) → $T_{1/2}$ 8-14 час
- Фенкрокумон (*Маркумар*) [нет в РФ] → $T_{1/2}$ 120-200 час

Флуиндион (*Превискан*) [нет в РФ] → $T_{1/2}$ 30 час

Фениндион (*Фенилин*) → $T_{1/2}$ ≈ 5 час

Клинические последствия смены препарата варфарина у больных с впервые выявленной фибрилляцией предсердий

Ретроспективный анализ базы данных страховых компаний в США (n=37 756)

Геморрагические осложнения

Тромботические осложнения

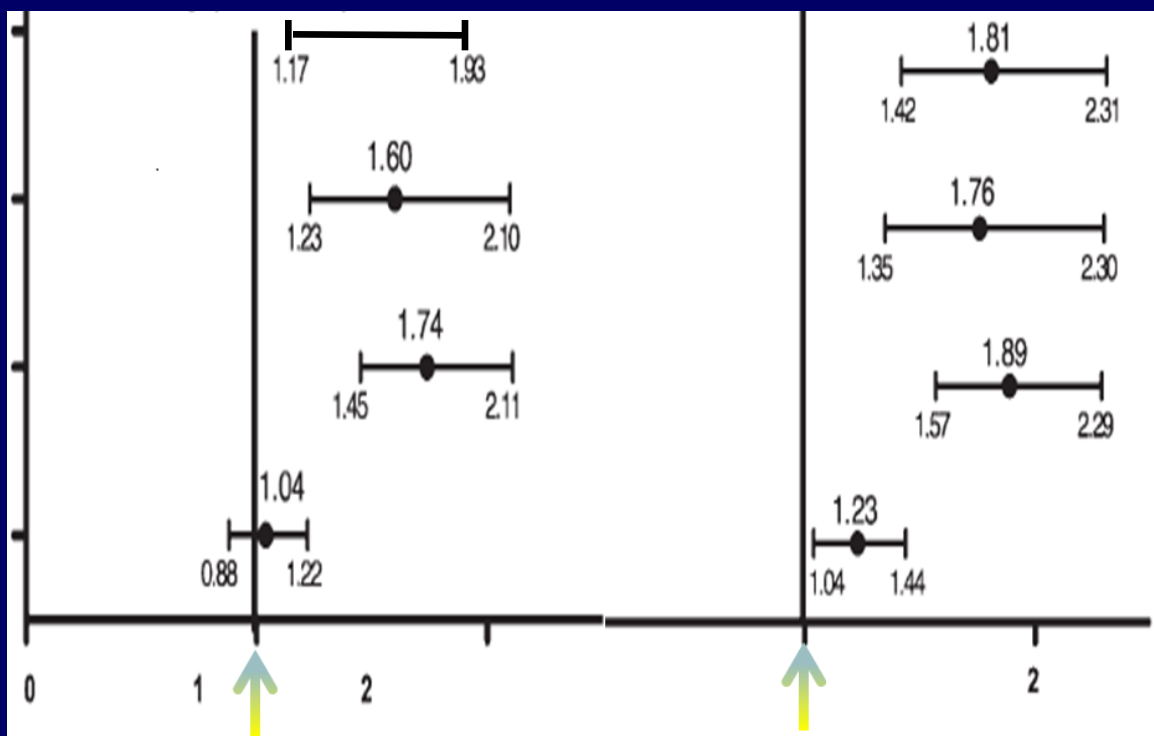
особенно для больных с сопутствующими заболеваниями (индекс Charison ≥ 3)

Оригинальный \rightarrow генерик

Генерик \rightarrow оригинальный

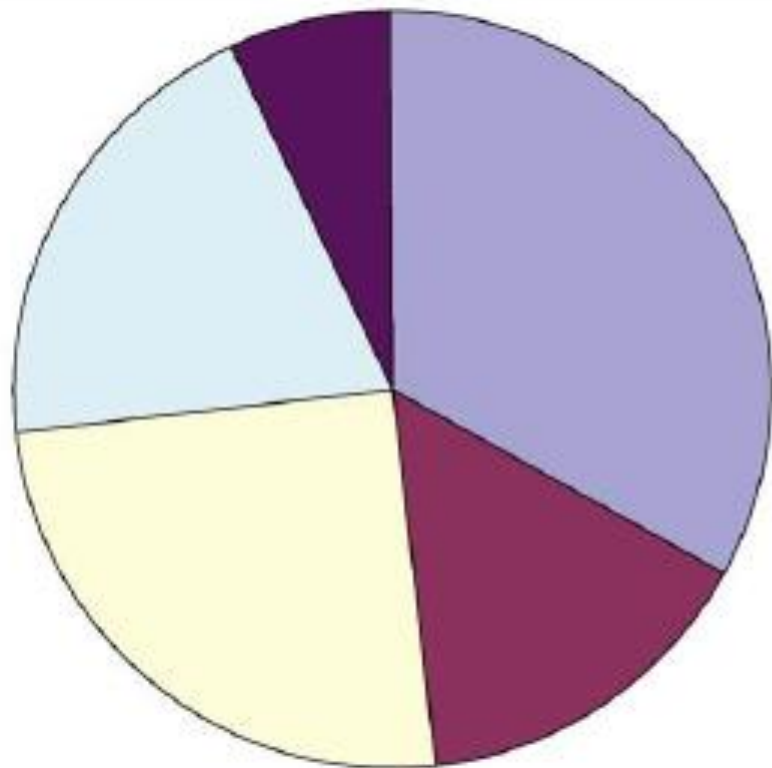
Генерик \rightarrow генерик

Один генерик без перехода




Только оригинальный препарат (сравнение)

Факторы, определяющие дозу варфарина



- Лекарственные взаимодействия (5-10%)
- Другие факторы (30-40%)
- Полиморфизмы CYP 2C9 (до 15%)
- Полиморфизмы VCORC1 (до 25%)
- Возраст, рост, масса тела (10-20%)

Ожидаемые поддерживающие дозы варфарина (инструкция FDA, 2010)

VCORC1	CYP 2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
			 <p>До максимального МНО иногда через >2-4 недель</p>			
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг
AG	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг

При неизвестном генотипе начинать с 2-5 мг

Алгоритм расчета насыщающей и поддерживающей доз варфарина

www.warfarindosing.org

Required Patient Information

Age: Sex: Ethnicity:

Race:

Weight: lbs or kgs

Height: (feet and inches) or (cms)

Smokes: Liver Disease:

Indication:

Baseline INR: Target INR: Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone® Dose: mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:

Any azole (eg. Fluconazole):

Sulfamethoxazole/Septra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:

Genetic Information

[VKORC1-1639/3673](#):

[CYP4F2 V433M](#):

[GGCX rs11676382](#):

[CYP2C9*2](#):

[CYP2C9*3](#):

[CYP2C9*5](#):

[CYP2C9*6](#):

[Accept Terms of Use](#)

> ESTIMATE WARFARIN DOSE



Клинические особенности

Лекарственные взаимодействия

Генетика

Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению фибрилляции предсердий (2010)

“У типичных больных ... систематическое генотипирование обычно не требуется и вряд ли является оправданным с точки зрения соотношения затрат и эффективности, но эффективность может превысить затраты у больных с высоким риском кровотечений в начале использования антагонистов витамина К”

Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению фибрилляции предсердий (2016)

“Генетическое тестирование оказывает небольшое влияние на время нахождения МНО в границах целевого диапазона или риск кровотечений на варфарине, и в настоящее время не рекомендуется для клинического использования”

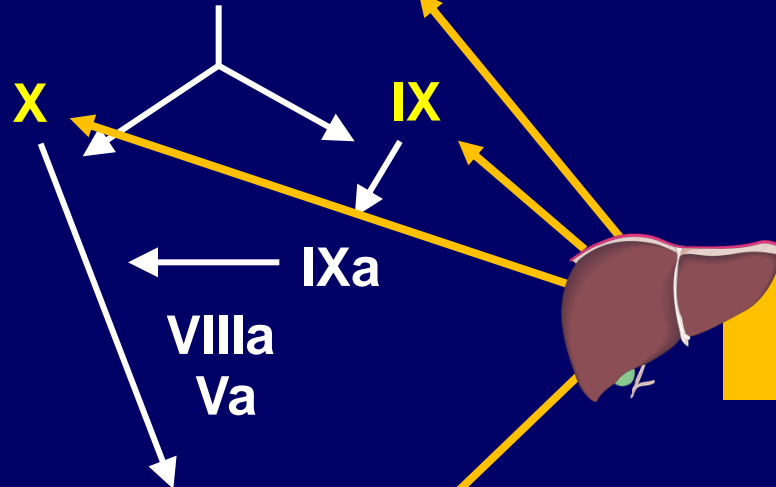
Генетическое тестирование до начала лечения антагонистами витамина К не рекомендуется

**Класс III = нет пользы
Степень доказанности B**

Современные пероральные антикоагулянты



Тканевой фактор/**VIIa**



“Ксабаны”:

- апиксабан
- ривароксабан
- эдоксабан
- ...

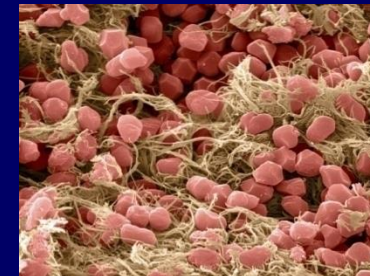
“Гатраны”:

- дабигатран

Антагонисты
витамина К

Фибриноген

Фибрин



Новые пероральные антикоагулянты =

пероральные антикоагулянты,
не являющиеся антагонистами витамина К
(не зависящие от витамина К)

пероральные антикоагулянты
прямого действия

Пероральные антикоагулянты: некоторые особенности

	Варфарин	Новые пероральные
Доза	индивидуальная	фиксированная
Взаимодействие с пищей	существенное	отсутствует (кроме влияния на абсорбцию ривароксабана)
Взаимодействие с лекарствами	много	мало
Мониторирование эффекта	необходимо	не используется
Лабораторный контроль	известен (МНО)	уточняется
Выведение почками	нет	от 27 до 80%
Начало действия	≥5 суток	в пределах 2 часов
Прекращение эффекта	около 5 суток	$T_{1/2} \approx 12$ ч
Устранение эффекта	Витамин К, свежемороженая плазма, концентрат протромбинового комплекса	изучается
Опыт применения	обширный	ограниченный

Новые пероральные избирательные антикоагулянты

	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Мишень	тромбин	Ха	Ха
Пролекарство	да	нет	нет
Влияние пищи на абсорбцию	не влияет	не влияет	максимальна с приемом пищи
Выведение почками	80%	27%	35%

Пероральные антикоагулянты прямого действия: зависимость периода полувыведения и площади под кривой концентрации в крови от функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
>80	12-17 ч	5-9 ч у молодых 11-13 ч у пожилых	12 ч
50-80	≈17 ч (+50%)	≈8,7 ч (+44%)	≈14,6 ч (+16%)
30-50	≈19 ч (+320%)	≈9,0 ч (+52%)	≈17,6 ч (+29%)
15-30	≈28 ч (+530%)	≈9,5 ч (+64%)	≈17,3 ч (+44%)

Новые пероральные избирательные антикоагулянты

	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Мишень	тромбин	Ха	Ха
Пролекарство	да	нет	нет
Влияние пищи на абсорбцию	не влияет	не влияет	максимальна с приемом пищи
Выведение почками	80%	27%	35%
Почечная недостаточность	Противопоказан при КК <30 Не изучен при КК <30	Не рекомендуется при КК <15 Не изучен при КК <25	Не рекомендуется при КК <15 Не изучен при КК <30

Время последнего приема нового перорального антикоагулянта перед плановыми операциями

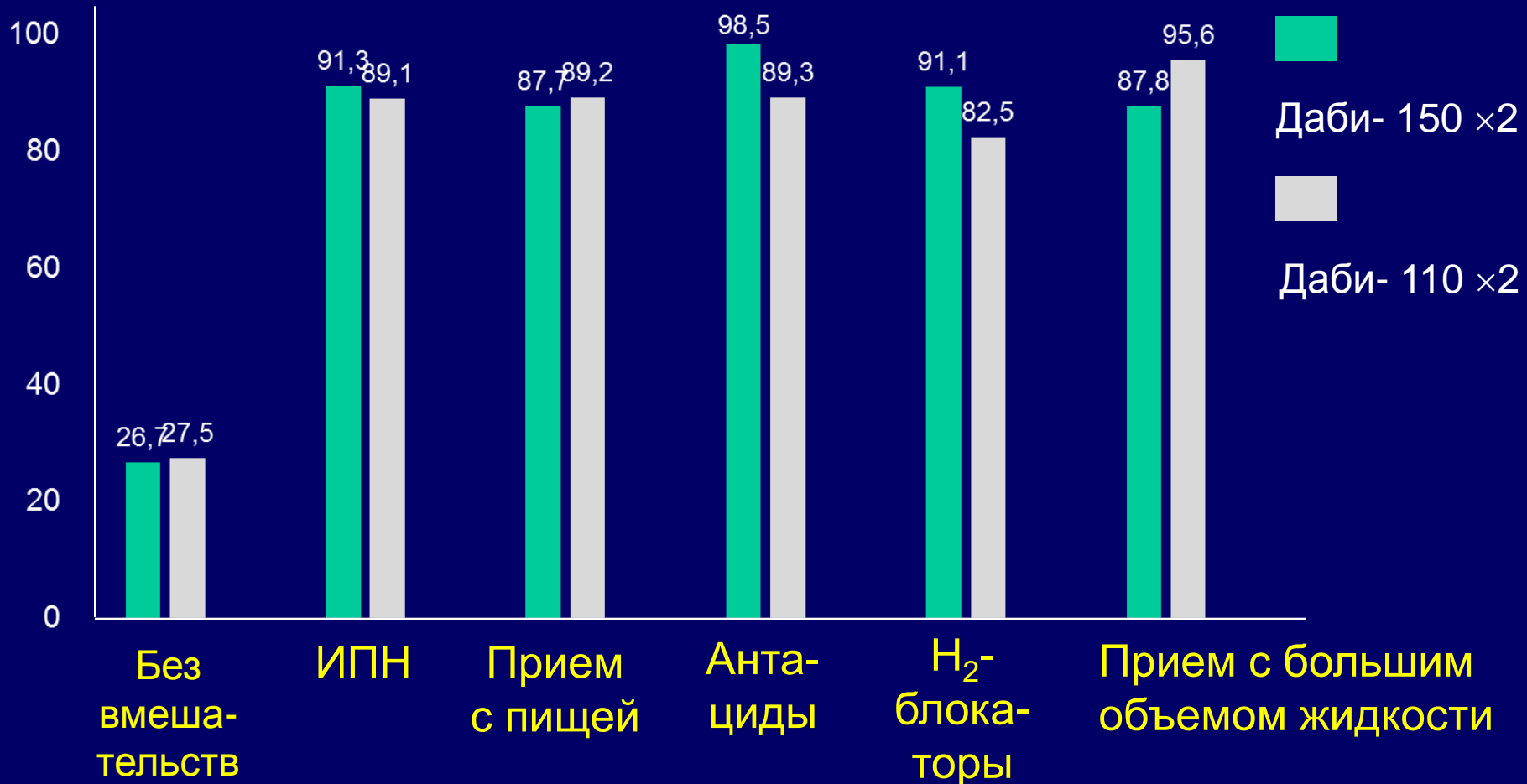
Клиренс креатинина (мл/мин)	Дабигатран		Апиксабан		Ривароксабан	
	Низкий риск кровотечений	Высокий риск кровотечений	Низкий риск кровотечений	Высокий риск кровотечений	Низкий риск кровотечений	Высокий риск кровотечений
	Нет существенного риска кровотечений и/или возможен адекватный местный гемостаз – выполнять вмешательство в период наиболее низкой концентрации препарата в крови (например, через 12-24 часа после приема последней дозы)					
≥80	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
50-80	≥36 ч	≥72 ч	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
30-50	≥48 ч	≥96 ч	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
15-30	Противопоказан		≥36 ч	≥48 ч	≥36 ч	≥48 ч
<15	Противопоказан		Противопоказан		Противопоказан	

Новые пероральные избирательные антикоагулянты

	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Мишень	тромбин	Ха	Ха
Пролекарство	да	нет	нет
Влияние пищи на абсорбцию	не влияет	не влияет	максимальна с приемом пищи
Выведение почками	80%	27%	35%
Почечная недостаточность	Противопоказан при КК <30 Не изучен при КК <30	Не рекомендуется при КК <15 Не изучен при КК <25	Не рекомендуется при КК <15 Не изучен при КК <30
Печеночная недостаточность	Не рекомендуется	С осторожностью/ при тяжелой не рекомендуется	С осторожностью/ при тяжелой не рекомендуется
Особые побочные	Диспепсия 5-10%		

Диспепсия при использовании дабигатрана: возможности коррекции (по данным исследования RELY-ABLE)

Доля больных, сообщивших об улучшении (%)



Новые пероральные избирательные антикоагулянты

	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Мишень	тромбин	Ха	Ха
Пролекарство	да	нет	нет
Влияние пищи на абсорбцию	не влияет	не влияет	максимальна с приемом пищи
Выведение почками	80%	27%	35%
Почечная недостаточность	Противопоказан при КК <30 Не изучен при КК <30	Не рекомендуется при КК <15 Не изучен при КК <25	Не рекомендуется при КК <15 Не изучен при КК <30
Печеночная недостаточность	Не рекомендуется	С осторожностью/ при тяжелой не рекомендуется	С осторожностью/ при тяжелой не рекомендуется
Особые побочные	Диспепсия 5-10%		
Взаимодействия	Сильные индукторы и ингибиторы гп Р	Сильные индукторы и ингибиторы гп Р и СYP3A4	Сильные индукторы и ингибиторы гп Р и СYP3A4

Концентрация НОВЫХ пероральных антикоагулянтов в плазме крови (area under curve) в различных ситуациях

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs:					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60% ⁵⁰	No PK data ⁵	+40% ^{41, 44, 244}	Minor effect ⁵ (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect ²⁴⁵	No data yet	No effect	No effect ^{246, 247}
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ⁵⁰	+40% ⁴³	No data yet	Minor effect* (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect* but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53% ^{248 & 50PC}	No data yet	+77% ^{249, 250} (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% ⁵⁸ (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) ^{44, 249} (No dose reduction required by label)	Minor effect*** (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% ²⁵¹	No data yet	No effect	No effect ²⁵²
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90% ⁴⁴ (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54% ^{42, 247}
Rifampicin***	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	minus 66% ²⁵³	minus 54% ²⁵⁴	avoid if possible: minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites ²⁵⁵	Up to minus 50%
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase ^{50PC}	No data yet	Up to +153% ²⁴⁷
Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) ²⁴⁷
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	+100% ⁴⁰	+87-95% ⁴⁴ (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160% ²⁴⁷
Immunosuppressive					
Cyclosporin; Tacrolimus	P-gp competition	No data yet	No data yet	+73%	Extent of increase unknown
Antiphlogistics					
Naproxen	P-gp competition	No data yet	+55% ²⁵⁴	No effect (but pharmacodynamically increased bleeding time)	No data yet
Antacids					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30% ^{45, 53, 58}	No effect ⁴⁵	No effect	No effect ^{241, 242}
Others					
Carbamazepine***; Phenobarbital***; Phenytoin***; St John's wort***	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	minus 66% ²⁵³	minus 54% ^{50PC}	minus 35%	Up to minus 50%

Красное: противопоказано

Оранжевое: уменьшить дозу

Желтое: рассмотреть уменьшение дозы при как минимум двух желтых

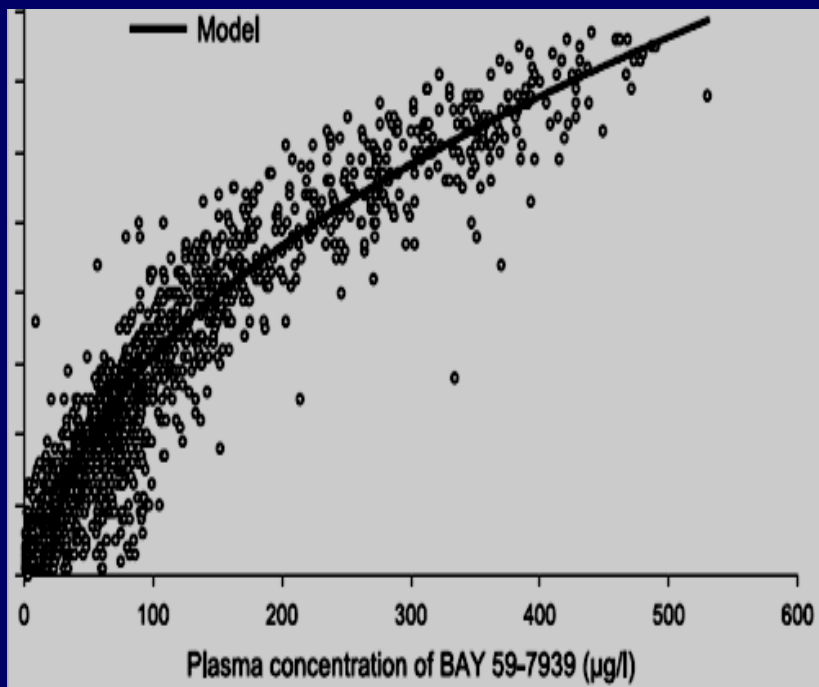
Новые пероральные антикоагулянты: лаборатория

Показатель	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Пик концентрации после приема внутрь	Через 2 часа	Через 1-4 часа	Через 2-4 часа
Самая низкая концентрация перед приемом очередной дозы	Через 12 часов	Через 12 часов	Через 12- 24 часа

Пероральные антикоагулянты прямого действия: лаборатория

Показатель	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Протромбиновое время	Не информативно	Не информативно	Качественная оценка
МНО	Не информативно	Не информативно	Не информативно
Анти-Ха активность	Не информативно	Количественная оценка	Количественная оценка
АЧТВ	Качественная оценка	Не информативно	Не информативно
Тромбиновое время	Качественная оценка		
Тромбиновое время в разведении (<i>Гемоклот</i>)	Количественная оценка	Не информативно	Не информативно
Экариновое время свертывания крови	Количественная оценка	Не информативно	Не информативно

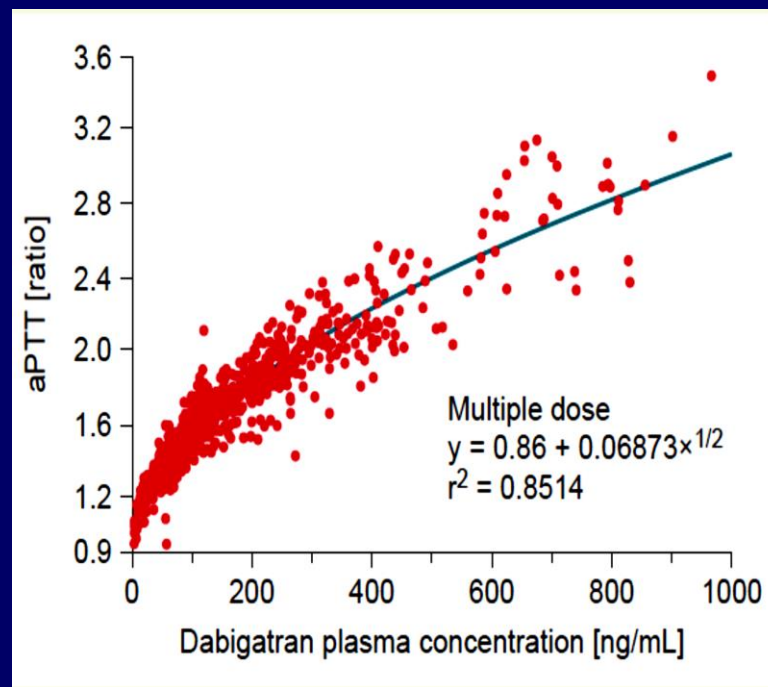
Протромбиновое время и концентрация ривароксабана в плазме крови



Dagmar Kubitzka · Michael Becka · Georg Wensing ·
Barbara Voith · Michael Zuehlsdorf

Eur J Clin Pharmacol (2005) 61: 873–880
DOI 10.1007/s00228-005-0043-5

АЧТВ и концентрация дабигатрана в плазме крови



van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;**103**:1116–27.

Переход с антагонистов витамина К на новые пероральные антикоагулянты и наоборот

<p>Антагонист витамина К → новый пероральный антикоагулянт</p>	<ul style="list-style-type: none">- При МНО ≤ 2 принять первую дозу нового перорального антикоагулянта- При МНО 2-2,5 начать сразу или на следующий день- При МНО ≥ 3 отложить начало приема до снижения
<p>Новый пероральный антикоагулянт → антагонист витамина К</p>	<ul style="list-style-type: none">- Использовать новый пероральный антикоагулянт и антагонист витамина К одновременно, пока не будет подобрана доза антагониста витамина К (как минимум 5 суток + МНО 2 дня подряд на нижней границе терапевтического диапазона) = точно также как при применении гепарина или фондапаринукса- При совместном использовании измерять МНО перед приемом очередной дозы нового перорального антикоагулянта- После отмены нового перорального антикоагулянта определить МНО через 24 часа от приема последней дозы (для дабигатрана – желательно еще как минимум через 48 часов от приема последней дозы, особенно при почечной недостаточности)- Затем определять МНО более часто в ближайший месяц, пока как минимум в 3 последовательных определениях не будут стабильные значения в терапевтическом диапазоне

Ведение больных, получающих новые пероральные антикоагулянты

(1) Решение о начале использования

- определение показаний
- оценка Hb, функции почек и печени, выявление противопоказаний
- выбор препарата
- решение о необходимости ингибиторов протонного насоса
- обучение больного, выдача карточки принимающего антикоагулянт
- организация последующего наблюдения (когда, кто, что оценивать)

Первый раз через 1 месяц

(2) Отдаленное наблюдение

Через
3, 6 или 12
месяцев

- Оценка необходимости консультации начавшего лечение
- Заполнение карточки принимающего антикоагулянт
- Определение срока следующего визита

Что делать с получающим новый парентеральный антикоагулянт

Приверженность к лечению	На каждом визите	<ul style="list-style-type: none">- Просить принести и посчитать оставшийся препарат- Повторно обучить значимости регулярного приема- Информировать о способах повышения приверженности (особые упаковки, напоминания в телефоне и другие)
Тромбоэмболические осложнения	На каждом визите	<ul style="list-style-type: none">- По большому кругу- По малому кругу
Кровотечения	На каждом визите	<ul style="list-style-type: none">- “Беспокоящие”: рассмотреть меры профилактики (ингибиторы протонного насоса, удаление геморроя и другие), мотивировать продолжить антикоагулянты- Влияющие на качество жизни или несущие угрозу: оценить возможности профилактики, необходимость пересмотра показаний к антикоагулянту или изменение его дозы
Другие побочные эффекты	На каждом визите	Тщательно оценивать связь с использованием антикоагулянта. Принять решение о продолжении его применения (и мотивировать больного), временного прекращения (с использованием “моста”) или смены препарата
Сопутствующее лечение	На каждом визите	Учитывать также не постоянный прием препаратов
Кровь на анализы: Hb, функция почек (клиренс креатинина) и печени	Не реже 1 раза в год	

Что делать с получающим новый парентеральный антикоагулянт

Кровь на анализы: Hb, функция почек (клиренс креатинина) и печени	Каждый 1 год	
	Каждые 6 мес	В возрасте $\geq 75-80$ лет (особенно для дабигатрана) или у “хрупких” = наличие ≥ 3 критериев: непреднамеренное снижение массы тела жалобы на истощение (изнеможение) слабое рукопожатие медленный темп ходьбы низкая физическая активность
	С частотой клиренс креатинина/10 мес	При клиренсе креатинина ≤ 60
	По показаниям	При изменениях состояния, способных повлиять на функцию почек или печени

Новые пероральные антикоагулянты при сердечно-сосудистых заболеваниях

	Апиксабан	Дабигатран	Ривароксабан
Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий при плановом протезировании тазобедренного или коленного суставов	+ (одобрен в РФ)	+ (одобрен в РФ)	+ (одобрен в РФ)
Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий	+ (одобрен в РФ)	+ (одобрен в РФ)	+ (одобрен в РФ)
Раннее лечение и длительная вторичная профилактика при проксимальном тромбозе глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболии легочных артерий	+ (одобрен в РФ)	+ (одобрен в РФ)	+ (одобрен в РФ)
Острый коронарный синдром (в дополнение к антиагрегантам)	-	-	+ (одобрен в РФ)

Одобрённые дозы пероральных антикоагулянтов прямого действия при сердечно-сосудистых заболеваниях

	Апиксабан	Дабигатран	Ривароксабан
Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий	5 мг ×2, при 2 из 3 – возраст ≥80, масса тела ≤60, креатинин ≥1,5 – 2,5 мг ×2	110 мг ×2 или 150 мг ×2	20 мг ×1, при КК 30-49 15 мг ×1
Раннее лечение и длительная вторичная профилактика при проксимальном тромбозе глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболии легочных артерий	Первые 7 суток 10 мг ×2, затем 5 мг ×2, через 6 месяцев 2,5 мг ×2	150 мг ×2	Первые 21 сутки 15 мг ×2, затем 20 мг ×1
Острый коронарный синдром (в дополнение к антиагрегантам)	-	-	2,5 мг ×2