

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клинически значимые лекарственные взаимодействия прямых пероральных антикоагулянтов: современное состояние вопроса

Гиляревский С.Р.*

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Статья посвящена современным представлениям о роли лекарственных взаимодействий как фактора, влияющего на эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в клинической практике. Приводятся данные о лекарственных взаимодействиях апиксабана, ривароксабана и дабигатрана с препаратами, наиболее часто применяемыми у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рассматриваются лекарственные взаимодействия ПОАК в зависимости от сопутствующего приема препаратов, которые представляют собой ингибиторы или индукторы фермента СYP3A4 или P-гликопротеина, определяющих большую часть лекарственных взаимодействий ПОАК. Обсуждаются результаты исследований, в которых лекарственные взаимодействия ПОАК оценивали по изменению таких показателей, как площадь под кривой концентрация-время и максимальная или минимальная концентрация препаратов в крови. Приведенные в статье данные могут быть полезны для учета лекарственных взаимодействий при лечении пациентов ПОАК в клинической практике, несмотря на отсутствие в настоящее время обоснованных правил коррекции доз в зависимости от большинства таких взаимодействий. Представленные в статье данные позволяют предположить, что из доступных в России ПОАК для апиксабана имеется наименьшее число клинически значимых взаимодействий.

Ключевые слова: лекарственные взаимодействия, прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан, ривароксабан, дабигатран.

Для цитирования: Гиляревский С.Р. Клинически значимые лекарственные взаимодействия прямых пероральных антикоагулянтов: современное состояние вопроса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):332-341. DOI:10.20996/1819-6446-2022-05-02.

Clinically Significant Drug Interactions for Direct Oral Anticoagulants: State of the Art

Gilyarevsky S.R.*

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The article is devoted to modern ideas about the role of drug interactions as a factor affecting the efficacy and safety of the use of direct oral anticoagulants (DOACs) in clinical practice. Data on drug interactions of apixaban, rivaroxaban and dabigatran with the drugs most frequently used in patients with cardiovascular diseases are given. Drug interactions for DOACs, depending on concomitant use of drugs that are inhibitors or inducers of the CYP3A4 enzyme or P-glycoprotein enzymes, are determined by most of the drug interactions of DOACs are considered. The results of studies in which drug interactions of DOACs were assessed by changes in indicators such as the area under the concentration-time curve and the maximum or minimum concentration of drugs in the blood are discussed. The data presented in the article may be useful for accounting for drug interactions in the treatment of patients with DOACs in clinical practice, despite the current lack of reasonable dose adjustment rules depending on the majority of such interactions. The data presented in the article suggest that apixaban has the fewest number of clinically significant interactions among the DOACs available in Russia.

Keywords: drug interactions, direct oral anticoagulants, apixaban, rivaroxaban, dabigatran

For citation: Gilyarevsky S.R. Clinically Significant Drug Interactions for Direct Oral Anticoagulants: State of the Art. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):332-341. DOI:10.20996/1819-6446-2022-05-02.

*Corresponding Author (автор, ответственный за переписку): sgilyarevsky@rambler.ru

Введение

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) характеризуются конкурентным, прямым, селективным и обратимым подавлением таких факторов свертывания, как тромбин (дабигатран) [1] или Ха фактор (апиксабан, бетриксабан, эдоксабан и ривароксабан) [2-5]. Действие ПОАК зависит от их концентрации в крови, а их антикоагулянтные эффекты определяются достижением определенной концентрации в крови в

зависимости от времени [6]. Таким образом, активность подавленных за счет терапии ПОАК факторов свертывания будет восстанавливаться, как только ПОАК перестает воздействовать на соответствующий компонент системы свертывания. Прекращение эффекта ПОАК достигается как за счет удаления препарата из организма, так и перемещения, которое возможно за счет действия таких специфичных антагонистов ПОАК, как андексанет альфа и идаруцизумаб [7,8].

Напротив, увеличение экспозиции ПОАК за счет уменьшения их клиренса будет немедленно увеличивать антикоагулянтные эффекты, сходные с таковыми при

Received/Поступила: 30.04.2022

Accepted/Принята в печать: 05.05.2022

увеличении их дозы. Результаты клинических исследований, подтверждающих данную концепцию, свидетельствуют о том, что вероятность эффективной профилактики развития ишемического инсульта и развития нежелательных явлений зависит от экспозиции ПОАК [9-11].

Почему важно учитывать лекарственные взаимодействия при применении ПОАК?

Результаты крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [12-15] подтвердили безопасность и эффективность применения ПОАК в отсутствие регулярного контроля лабораторных показателей и необходимости подбора доз, несмотря на существенную межиндивидуальную вариабельность фармакокинетических показателей. В тот же время в ходе выполнения двух очень важных исследований с оценкой минимальной концентрации (C_{min}) двух ПОАК (дабигатрана и эдоксабана) были получены данные о том, что с увеличением концентрации таких ПОАК одновременно увеличивается не только эффективность профилактики инсульта, но и риск развития кровотечений (за исключением внутричерепных) [9,10]. Например, увеличение концентрации дабигатрана на 100% приводило к снижению риска развития инсульта примерно на 15%, но одновременно обуславливало увеличение риска развития тяжелых кровотечений на 50% [9]. По данным такого анализа не было отмечено существенных различий по прогностической значимости C_{min} и максимальной концентрации (C_{max}) дабигатрана в крови. В целом сходные результаты были получены и при анализе данных участников исследования ENGAGEAF-TIMI 48 (Effective aNticoaGulation with factor x A next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48) [10], несмотря на то, что в ходе выполнения такого исследования образцы крови брали только для измерения C_{min} препарата в крови. В ходе выполнения исследования эдоксабана II фазы установили связь именно между C_{min} эдоксабана в крови и риском развития кровотечений [16]. Несмотря на сходную площадь под кривой концентрация-время (area under the curve – AUC) при приеме эдоксабана по 30 мг 2 р/сут и 60 мг 1 р/сут, вероятность развития тяжелых кровотечений была статистически значимо выше при приеме препарата 2 р/сут при достижении более высокой C_{min} и более низкой C_{min} по сравнению с приемом эдоксабана 1 р/сут. Напротив, тяжелые и нетяжелые кровотечения у пациентов, принимавших ривароксабан, чаще развивались при более высокой C_{max} препарата в крови или при большей AUC, а при приеме апиксабана развитие кровотечений было в большей степени связано с C_{max} препарата в крови и AUC [11,17,18].

Несмотря на данные о том, что C_{min} эдоксабана позволяет точнее прогнозировать токсические эффекты препарата, подтверждений таких данных мало. Считается, что не только средняя экспозиция ПОАК (AUC), но форма такой кривой также может влиять на риск. Однако до настоящего времени отсутствует определенное мнение о том, какие фармакокинетические показатели (AUC, C_{max} или C_{min}) позволяют точнее прогнозировать развитие осложнений терапии, а также о том, одинаковы ли такие показатели для разных ПОАК и для разных клинических исходов.

Таким образом, накопилось большое число данных, подтверждающих тот факт, что эффективность приема ПОАК для профилактики развития тромбоэмболических осложнений, а также риск развития кровотечений зависят от концентрации ПОАК в крови. В связи с этим лекарственные взаимодействия, которые могут существенно изменять концентрацию ПОАК в крови, могут влиять как на эффективность, так и на безопасность их применения в клинической практике.

В данном обзоре будут представлены имеющиеся на сегодняшний день данные о лекарственных взаимодействиях ПОАК, которые применяются в нашей стране (т.е. апиксабана, ривароксабана и дабигатрана), а также основные подходы к учету лекарственных взаимодействий в клинической практике назначения указанных ПОАК.

Данные о лекарственных взаимодействиях ПОАК, ферментативных системах и транспортерах

Наибольшее число лекарственных взаимодействий ПОАК опосредуются ферментом цитохромом P450 (CYP450) и/или гликопротеином P. Однако другие механизмы транспорта также могут определять лекарственные взаимодействия некоторых ПОАК, включая такие, как транспортеры притока, которые регулируют поступление в клетки разных веществ и ионов; органический анион-транспортный полипротеин; органический транспортер притока/оттока катионов и транспортер белка устойчивости к раку молочной железы. Таким образом, различные препараты, применяемые в качестве сопутствующей терапии, могут быть либо индукторами, либо ингибиторами таких ферментов или транспортеров. В случае применения ингибиторов может развиваться конкурирующее взаимодействие между препаратами, сопровождаясь увеличением концентрации одного или обоих препаратов. Напротив, применение индукторов будет приводить к снижению концентрации с возможным снижением концентрации препаратов в крови. Принципы коррекции доз, применяемых в нашей стране ПОАК, представлены в табл. 1.

Table 1. Approaches to dose adjustment of direct oral anticoagulants used in the Russian Federation
Таблица 1. Подходы к коррекции доз ПОАК, применяемых в Российской Федерации

ПОАК	Тип ЛС, с которым может быть ЛВ	Изменение концентрации ПОАК за счет ЛВ	Рекомендации по тактике применения ПОАК
Дабигатран	Ингибитор P-гп	Увеличение концентрации	Снизить дозу или избегать применения в зависимости от функции почек
	Индуктор P-гп	Существенное снижение концентрации	Избегать применения
	Антациды	Умеренное снижение концентрации	Не требуется изменение дозы; Учитывать возможность двухчасового интервала между применением
Апиксабан	Сильный ингибитор CYP3A4 и ингибитор P-гп	Существенное увеличение концентрации	Снизить дозу или избегать применения
	Умеренный ингибитор CYP3A4 и ингибитор P-гп	Умеренное увеличение концентрации	Не требуется изменение дозы, использовать с осторожностью; Избегать применения при тяжелой почечной недостаточности
	Сильный индуктор CYP3A4 или индуктор P-гп	Существенное снижение концентрации	Избегать применения
Ривароксабан	Сильный ингибитор CYP3A4 и ингибитор P-гп	Существенное увеличение концентрации	Избегать применения
	Умеренный ингибитор CYP3A4 и ингибитор P-гп	Умеренное увеличение концентрации	Нет необходимости в мерах предосторожности; Избегать применения при тяжелой почечной недостаточности
	Сильный индуктор CYP3A4 или индуктор P-гп	Существенное снижение концентрации	Избегать сочетанного применения

ПОАК – прямой пероральный антикоагулянт, P-гп – гликопротеин P, ЛВ – лекарственное взаимодействие, ЛС – лекарственное средство

Ограниченность доказательной информации о последствиях лекарственных взаимодействий при приеме ПОАК

Несмотря на преимущества применения ПОАК по сравнению с варфарином, у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) по риску развития тяжелых кровотечений в целом и внутричерепных кровоизлияний [19], при применении некоторых из них (ривароксабана и более высокой дозы дабигатрана) отмечалось увеличение риска кровотечений из желудочно-кишечного тракта [20]. Напротив, при применении ПОАК у пациентов с венозными тромбозами по сравнению с приемом варфарина отмечалась сходная частота развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта и менее высокая частота развития тяжелых кровотечений в целом и риска внутричерепных кровоизлияний [21].

Несмотря на указанные преимущества ПОАК в клинической практике, прием ПОАК может сопровождаться существенным риском развития тяжелых кровотечений, особенно при наличии таких факторов, как большое число сопутствующих заболеваний, полифармакотерапия и лекарственные взаимодействия. Результаты вторичного анализа данных участников исследований ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor

Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) и ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), в которых оценивали эффекты приема ривароксабана и апиксабана соответственно, свидетельствовали о том, что около 70% пациентов наряду с ПОАК принимали 5 препаратов и более [22,23].

Для ответа на вопрос о влиянии лекарственных взаимодействий на эффективность и безопасность применения ПОАК или варфарина был выполнен систематический обзор и мета-анализ 2 клинических исследований, представляющих собой вторичный анализ данных об участниках исследований ARISTOTLE и ROCKET-AF [24]. В целом в анализ были включены данные о 32465 пациентов, которые принимали апиксабан, ривароксабан или варфарин в течение периода, медиана продолжительности которого составляла 1,9 года [22,23]. В целом менее 5 препаратов, от 5 до 9 препаратов и 10 препаратов и более применяли 29, 55 и 16% пациентов соответственно. Результаты анализа свидетельствовали о том, что 6460 (20%) пациентов принимали препараты, которые могли иметь лекарственные взаимодействия с ПОАК, т.е. препараты, влияющие на активность гликопротеина P и/или CYP3A4. У

пациентов, принимавших большее число препаратов, отмечалась более высокая смертность. Смертность в подгруппах пациентов, принимавших 0-4, 5-9, или 10 препаратов и более составляла 5,8%, 7,9% и 10,0% соответственно, а частота развития тяжелых кровотечений – 3,4%, 4,8% и 7,7% соответственно. Несмотря на то, что наличие полифармакотерапии или сопутствующий прием ингибиторов гликопротеина Р и/или СУРЗА4 в целом не влияли на относительную эффективность и безопасность применения ПОАК по сравнению с варфарином, наличие полифармакотерапии или сопутствующий прием препаратов, влияющих на активность гликопротеина Р и/или СУРЗА4, было статистически значимо связано с увеличением риска развития тяжелых кровотечений при применении ПОАК (для наличия полифармакотерапии и приема препаратов, влияющих на активность гликопротеина Р и/или СУРЗА4, $p=0,001$ и $0,003$ соответственно).

В целом прием ПОАК по сравнению с варфарином сопровождался менее высоким риском развития инсульта и/или эмболий в сосуды большого круга кровообращения (отношение рисков [ОР] 0,84; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,74 до 0,94), смерти от любой причины (ОР=0,91 при 95% ДИ от 0,84 до 0,98) и внутричерепных кровоизлияний (ОР=0,51 при 95% от 0,38 до 0,70). Однако результаты анализа свидетельствовали о статистически значимом взаимодействии между полифармакотерапией и риском развития тяжелого кровотечения для сравнения применения варфарина и приема ривароксабана ($p=0,001$), но не аписабана ($p=0,14$), что позволило предположить меньшее число клинически значимых лекарственных взаимодействий для аписабана. Полифармакотерапия сопровождалась более высокой частотой развития неблагоприятных исходов и уменьшала выраженность преимуществ приема ривароксабана по риску развития тяжелых кровотечений, особенно при сопутствующем приеме препаратов, влияющих на активность гликопротеина Р и/или СУРЗА4.

В то же время следует напомнить, что данные о лекарственных взаимодействиях ПОАК в основном были получены в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных, описании серии наблюдений и ограниченном числе фармакокинетических исследований, а также изучались в исследовании, включавших молодых и в целом здоровых лиц [25]. Кроме того, следует отметить, что в ключевые РКИ ПОАК старались не включать пациентов, которые принимали препараты, существенно увеличивающие риск развития кровотечений.

Для уточнения роли лекарственных взаимодействий в условиях клинической практики применения ПОАК у пациентов с ФП можно обратиться к результатам крупных наблюдательных исследований. Одно из таких

исследований было выполнено с использованием национальной базы данных страхования Тайваня. В анализ была включена информация о 91330 пациентах с ФП, которые принимали ПОАК [26]. Было установлено, что сопутствующее применение амиодарона, флуконазола, рифампицина или фенитоина сопровождалось статистически значимым увеличением риска развития тяжелых кровотечений, а сопутствующий прием эритромицина или кларитромицина сопровождался статистически значимо менее высокой частотой развития кровотечений. Не было отмечено изменений риска развития кровотечений при сопутствующем применении верапамила, дилтиазема, циклоспорина, кетоконазола, итраконазола, вориконазола, позаконазола или дронедарона. Следует отметить, что ограниченность исследования не позволяла учитывать дозы ПОАК, а также функцию почек и печени. Кроме того, трудно сказать, в какой степени полученные результаты можно распространять на популяцию, в которой преобладают лица европеоидной расы.

Проблемы количественной оценки лекарственных взаимодействий

В клинической практике не так просто оценить подходы к учету лекарственных взаимодействий. Кроме того, проблема усугубляется ограниченностью информации, отсутствием осторожности врачей и трудностью определения клинически значимых лекарственных взаимодействий, а также выбора оптимальной тактики, направленной на уменьшение их последствий. Такая тактика может включать снижение дозы одного или обоих препаратов, которые взаимодействуют друг с другом, или избеганием одновременного их использования. Регуляторные органы для оценки лекарственных взаимодействий обычно учитывают 2 фармакокинетических показателя: C_{max} и AUC. В большинстве случаев AUC, которая отражает экспозицию препарата в организме в целом, считается более приемлемой. Оценка относительного увеличения AUC за счет сочетанного применения препаратов позволяет помочь оценке выраженности соответствующих лекарственных взаимодействий. При увеличении AUC за счет лекарственных взаимодействий в диапазоне от 1,25 до 2,0 раз такое взаимодействие считается слабовыраженным, от 2,0 до 4,9 раз – умеренно выраженным, а в 5,0 раз и более – выраженным [27]. Само по себе увеличение AUC не считается единственной характеристикой лекарственных взаимодействий, так как важно учитывать возможные клинические последствия увеличения AUC.

Очевидно, что для ПОАК главные опасения по поводу лекарственных взаимодействий касаются увеличения риска развития кровотечений. В целом считается, что указанные ранее ориентировочные диапа-

зоны увеличения АУС могут учитываться при решении вопроса о возможности сочетанного применения 2 препаратов, но они не будут определяющими. Скорее, такая информация должна учитываться при оценке риска и преимуществ терапии [28].

Взаимодействие ПОАК и антиаритмических препаратов

Амиодарон, один из часто применяемых антиаритмических препаратов, метаболизируется ферментами CYP3A4 и CYP2C8 и ингибирует CYP3A4 и гликопротеин P, а также в разной степени ингибирует CYP1A2, CYP2C9 и CYP2D6 [28]. Имеются лишь ограниченные данные о лекарственных взаимодействиях ПОАК и амиодарона, которые были получены в клинических исследованиях. В одном из таких исследований однократное применение амиодарона 600 мг приводило к увеличению АУС и Cmax дабигатрана на 58% и 50% соответственно [28]. Точный механизм такого взаимодействия не был установлен, но его выраженность уменьшалась за счет увеличения почечного клиренса дабигатрана на 68%. По-видимому, этим можно объяснить тот факт, что в ходе выполнения исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) в подгруппе пациентов (21% от общего числа участников), которые применяли дабигатран в сочетании с амиодароном, не было статистически значимого увеличения концентрации ПОАК в крови [12]. С другой стороны, имеются данные о том, что применение ингибиторов гликопротеина P, к которым относится амиодарон, может увеличивать АУС дабигатрана на 50-200% [28]. Очевидно, что такое взаимодействие становится более клинически значимым при снижении функции почек.

Сходные данные о клинически значимом взаимодействии с амиодароном при сниженной функции почек были получены и для ривароксабана. Несмотря на то, что у здоровых добровольцев сочетанный прием ривароксабана и амиодарона (по 200 мг в течение 3 дней) сопровождался лишь клинически незначимым увеличением АУС для ривароксабана в 1,36 раза, у пациентов даже со слабовыраженным снижением функции почек (клиренс креатинина [КлКр] в диапазоне от 50 до 79 мл/мин) сочетанный прием ривароксабана и амиодарона приводил к увеличению АУС ПОАК в 1,86 раза [29]. Следует отметить, что даже при снижении дозы ривароксабана до 15 мг 1 р/сут сочетанный прием с амиодароном при наличии умеренной хронической болезни почек (ХБП; КлКр от 30 до 49 мл/мин) сопровождался увеличением АУС для ривароксабана в 1,61 раза [29]. Такое лекарственное взаимодействие становилось более выраженным с увеличением возраста пациентов до 65-78 лет, у которых АУС для ривароксабана при наличии слабо или

умеренно выраженной ХБП увеличивалась более чем в 2 раза. В то же время при дальнейшем снижении дозы ривароксабана до 10 мг (не рекомендуемой у пациентов с ФП) при сопутствующем приеме амиодарона у больных со слабо или умеренно выраженной ХБП системная экспозиция ПОАК за счет лекарственных взаимодействий становилась эквивалентной таковой у молодых пациентов, принимавших 20 мг ривароксабана [29]. Следует отметить отсутствие клинически значимых взаимодействий между применением амиодарона и апиксабана [28]. В то же время нельзя не отметить, что в целом в ходе выполнения крупных РКИ применение ПОАК по сравнению с варфарином сопровождалось более благоприятными клиническими исходами, включая менее высокий риск развития кровотечений, при сопутствующем приеме амиодарона и других антиаритмических препаратов [30-32].

Что касается лекарственного взаимодействия ПОАК и дронедаарона, в настоящее время в ходе выполнения одного крупного ретроспективного исследования его сочетанное применение с ривароксабаном или апиксабаном не сопровождалось статистически значимым увеличением частоты развития тяжелых кровотечений (стандартизованный ОР для ривароксабана 0,92; 99% ДИ 0,68-1,24 и стандартизованный ОР для апиксабана 0,68; 99% ДИ 0,33-1,41) [26]. Отсутствие таких взаимодействий дронедаарона с апиксабаном было подтверждено результатами еще одного ретроспективного исследования [33].

Остановимся коротко на рекомендуемой тактике, направленной для предупреждения клинически значимых лекарственных взаимодействий при сочетанном применении ПОАК и антиаритмических средств. При одновременном применении дабигатрана и амиодарона у пациентов с нормальной функцией почек не требуется коррекции дозы ПОАК. У пациентов с КлКр < 50 мл/мин рекомендуют избегать такого сочетания при лечении пациентов с тромбозом глубоких вен или эмболией легочной артерии. Кроме того, считается необходимым избегать сочетанного приема амиодарона и ривароксабана у пациентов с КлКр < 80 мл/мин [28].

При сочетанном применении дабигатрана и дронедаарона является обоснованным принимать дабигатран за 2 ч или более до приема дронедаарона, а у пациентов с КлКр в диапазоне между 30 и 50 мл/мин следует снижать дозу дабигатрана до 75 мг 2 р/сут [28].

Напротив, следует избегать сочетанного приема ривароксабана и дронедаарона за исключением случаев, когда, по мнению врача, польза такой терапии превалирует над риском, особенно у пациентов с КлКр в диапазоне от 15 до 80 мл/мин [28]. В то же время при необходимости сочетанного применения дронедаарона и апиксабана не требуется коррекции дозы,

так что в таких случаях выбор аписабана в качестве ПОАК будет предпочтительным.

Лекарственные взаимодействия ПОАК с антагонистами кальция

Дилтиазем и верапамил представляют собой умеренные или слабые ингибиторы СYP3A4, а также субстраты для СYP3A4 и гликопротеина Р. Взаимодействие между верапамилом и дабигатраном зависит как от лекарственной формы последнего, так и от времени приема препаратов. При исследовании сочетанного приема верапамила с немедленным высвобождением действующего вещества и дабигатрана верапамил назначали за 1 ч до приема дабигатрана, и при таком режиме терапии St_{max} и АUC для дабигатрана увеличивались на 180 и 150% соответственно [28,34]. Напротив, при сочетанном приеме верапамила в виде препарата с замедленным высвобождением действующего вещества St_{max} и АUC для дабигатрана увеличивались в меньшей степени – на 90% и 70% соответственно, а при назначении верапамила через 2 ч после приема дабигатрана было отмечено лишь небольшое увеличение таких показателей – на 10% и 20% соответственно. При сочетанном применении дабигатрана и дилтиазема клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не отмечено.

При сочетанном приеме дилтиазема и аписабана у здоровых добровольцев St_{max} и АUC для аписабана увеличивались на 31% и 40% соответственно [35]. В качестве наиболее вероятного механизма такого взаимодействия указывают ингибирование метаболизма аписабана, обусловленного СYP3A4. Фармакокинетические данные о лекарственном взаимодействии аписабана и верапамила отсутствуют, фармакокинетические исследования для проверки лекарственного взаимодействия между ривароксабаном и дилтиаземом у человека не проводились. Однако результаты исследований на животных указывают на увеличение St_{max} ривароксабана в 1,4 раза при его сочетанном применении с дилтиаземом [36]. Невозможно трактовать результаты исследований лекарственных взаимодействий ривароксабана и верапамила у пациентов с разной функцией почек в связи с малым числом пациентов в каждой из подгрупп определенной функции почек [37].

Учитывая, что дилтиазем представляет собой умеренный ингибитор СYP3A4 и гликопротеина Р, увеличение экспозиции ривароксабана при нарушении функции почек за счет лекарственных взаимодействий вряд ли будет более выраженным. В то же время в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных сочетанное применение верапамила и ривароксабана сопровождалось увеличением St_{max} и АUC для ривароксабана в 2,9 и 2,8 раза соответ-

ственно [36]. По данным фармакокинетического исследования прием верапамила после приема одной дозы ривароксабана 20 мг у пациентов с умеренно выраженным снижением функции почек (КлКр от 50 до 79 мл/мин) сопровождалось увеличением экспозиции ривароксабана [38].

Эксперты рекомендуют учитывать следующие лекарственные взаимодействия при необходимости сочетанного назначения ПОАК и антагонистов кальция: в первую очередь следует избегать сочетанного приема дабигатрана (любой дозы) и верапамила у пациентов с ФП при наличии тяжелого нарушения функции почек (КлКр 30 мл/мин), а также у пациентов с венозными тромбозами при снижении КлКр до уровня <50 мл/мин. Прием верапамила с аписабаном считается приемлемым, но следует избегать приема ривароксабана в сочетании с приемом верапамила при снижении КлКр до уровня <80 мл/мин. Прием ривароксабана в сочетании с дилтиаземом возможен только в отсутствие нарушения функции почек, но его следует избегать при КлКр <80 мл/мин. Сочетанное применение дилтиазема и аписабана или дабигатрана безопасно [28].

Сочетанный прием ПОАК и индукторов ферментов

Поскольку применение индукторов гликопротеина Р часто приводит к одновременному повышению активности СYP3A4, рекомендации по дозированию ПОАК в таких случаях лучше основывать на результатах исследований по оценке лекарственных взаимодействий с учетом изменения активности СYP3A4 [28]. Считается, что лекарственные взаимодействия, обусловленные эффектами изолированных индукторов гликопротеина Р, имеют небольшое клиническое значение, за исключением препаратов с узким терапевтическим индексом. Известно, что ПОАК характеризуются широким терапевтическим диапазоном, что соответствует диапазону концентраций в крови между 5-м перцентилем концентрации перед приемом следующей дозы и 95-м перцентилем C_{max} . Тем не менее, поскольку уменьшение экспозиции ПОАК сопровождается увеличением риска развития инсульта, можно предполагать определенную клиническую значимость изолированной индукции гликопротеина Р [9, 10]. В большинстве фармакокинетических исследований, выполненных для оценки эффектов индукторов гликопротеина Р, использовали модели с применением рифампицина и фенитоина.

В исследованиях лекарственных взаимодействий дабигатран используют в качестве субстрата гликопротеина Р, так что фармакокинетические показатели дабигатрана должны отражать эффекты, обусловленные действием гликопротеина Р [28]. Результаты таких ис-

следований позволили установить, что одновременный прием рифампицина (по 600 мг/сут) сопровождается снижением экспозиции дабигатрана на 66% [28]. Несмотря на отсутствие упоминания в инструкции к препарату о сходных эффектах других индукторов гликопротеина Р, накапливаются данные о клинической значимости взаимодействия и с его другими индукторами. Например, сопутствующий прием дабигатрана и фенобарбитала сопровождался снижением концентрации дабигатрана перед приемом очередной дозы до крайне низкого уровня в 9 мг/л [39]. В связи с этим следует отметить, что результаты анализа в подгруппах участников исследования RE-LY выявили увеличение риска развития инсульта при снижении концентрации дабигатрана в крови перед очередным приемом дозы до 28 мг/л и менее [9]. Несмотря на невозможность надежно экстраполировать результаты фармакокинетических и клинических данных, полученных для отдельных индукторов гликопротеина Р, для всех препаратов, имеющих такие свойства, представляется обоснованным считать наличие возможного риска соответствующих лекарственных взаимодействий при применении дабигатрана вместе с другими индукторами гликопротеина Р.

Ингибиторы Ха фактора служат не только субстратом гликопротеина Р, но они, в отличие от дабигатрана, также в разной степени метаболизируются за счет механизмов, в которых участвует CYP3A4. В частности, трансформация апиксабана по сравнению с ривароксабаном сильнее зависит от действия таких механизмов. Представляется трудным количественно оценить эффект лекарственных взаимодействий, специфично связанных с эффектами гликопротеина Р и CYP3A4, но следует отметить, что многие из них обусловлены действием обоих механизмов [28]. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют о том, что сопутствующий прием рифампицина (по 600 мг/сут) приводит к снижению экспозиции апиксабана на 54%, а ривароксабана – до 50%. Имеются лишь ограниченные данные о роли других известных индукторов белковых транспортеров и ферментов, но клинические наблюдения позволяют предположить о том, что указанные клинические взаимодействия могут приводить к развитию ишемического инсульта [40].

К сожалению, имеются лишь ограниченные данные о возможных лекарственных взаимодействиях ПОАК, обусловленных индукторами, особенно о тех из них, которые связаны с применением препаратов, не относящихся одновременно к индукторам гликопротеина Р и сильным индукторам CYP3A4. Формальные рекомендации касаются лишь отдельных индукторов, в отношении других существует только мнение экспертов. В инструкции к апиксабану и ривароксабану указывается на обоснованность рекомендации избегать одновре-

менного назначения указанных ПОАК с такими препаратами (например, с рифампицином, карбамазепином, фенитоином или фенобарбиталом). Таким образом, следует соблюдать осторожность при сочетанном приеме любых ПОАК и индукторов.

Остается недостаточно понятной роль лекарственных взаимодействий с ПОАК для препаратов, которые представляют собой индукторы гликопротеина Р, но не относятся к индукторам CYP3A4. В таких случаях измерение концентрации ПОАК в крови может помочь в принятии правильного клинического решения. Поскольку в настоящее время отсутствуют определенные данные о лекарственных взаимодействиях с изолированными индукторами гликопротеина Р, желательно рассматривать альтернативную антикоагулянтную терапию, если пациенту, принимающему апиксабан, ривароксабан или дабигатран, приходится назначать такие препараты, как клотримазол, дексаметазон, доксорубин, эфавиренз, фозампренавир, индинавир, морфин, нефазодон, нелфинавир, празозин, ретиноевая кислота, ритонавир, саквинавир, спиронолактон, типранавир, тразадон или винбластин [28]. Несмотря на то, что назначение варфарина в таких случаях представляется оптимальной тактикой, если все-таки нельзя избежать сочетанного приема ПОАК и указанных препаратов, предлагают учитывать возможность измерения концентрации ПОАК в крови. Более того, если можно прекратить прием препаратов, относящихся к изолированным индукторам гликопротеина Р, следует обеспечить период вымывания в течение 7-14 дней до начала приема ПОАК. Суммарные данные по тактике учета лекарственных взаимодействий ПОАК с наиболее часто применяемыми препаратами представлены в табл. 2. В табл. 3 приведены некоторые примеры таких лекарственных взаимодействий ПОАК.

Подходы к коррекции доз ПОАК с учетом возможных лекарственных взаимодействий

В клинической практике в целом ошибки дозирования ПОАК при лечении пациентов с ФП или ВТЭ встречаются достаточно часто. Использование нерекормендуемых (т.е. необоснованных) высоких доз ПОАК в разных популяциях варьирует в диапазоне от 3,4 до 22% [41-43], а нерекормендуемых низких доз – в диапазоне от 9,4 до 38% [41-43]. В зависимости от особенностей популяции последствия применения нерекормендуемых доз могут быть разными, в том числе, клинически значимыми. Например, результаты исследования реальной клинической практики, в которое были включены данные о 14865 пациентах с ФП и нарушением функции почек, свидетельствовали о том, что применение нерекормендуемых высоких или низких доз сопровождалось увеличением риска

Table 2. Summary recommendations for accounting for drug interactions of direct oral anticoagulants with the most commonly used drugs

Таблица 2. Суммарные рекомендации по учету лекарственных взаимодействий ПОАК с наиболее часто применяемыми препаратами

Препарат, с которым возможно ЛВ	ПОАК	Рекомендации
Антиаритмические препараты		
Дронедарон	Апиксабан	Сочетанное применение считается приемлемым
	Ривароксабан	Избегать применения при КлКр < 80 мл/мин
	Дабигатран	Назначать за 2 ч до приема дронедарона; Уменьшать дозы до 75 мг 2 р/сут при КлКр 30-50 мл/мин; Избегать применения при КлКр < 30 мл/мин
Амиодарон	Апиксабан	Сочетанное применение считается безопасным
	Ривароксабан	Избегать применения при КлКр < 80 мл/мин
	Дабигатран	Сочетанный прием считается безопасным при КлКр > 50 мл/мин; Избегать применения при КлКр < 50 мл/мин у пациентов с ВТЭ и < 30 мл/мин у пациентов с ФП
Антагонисты кальция		
Верапамил	Апиксабан	Сочетанное применение считается безопасным
	Ривароксабан	Избегать применения при КлКр < 80 мл/мин
	Дабигатран	Избегать применения при КлКр < 50 мл/мин у пациентов с ВТЭ и < 30 мл/мин у пациентов с ФП
Дилтиазем	Апиксабан	Сочетанное применение считается безопасным
	Ривароксабан	Избегать применения при КлКр < 80 мл/мин
	Дабигатран	Сочетанное применение считается безопасным
Индукторы ферментов		
Фенитоин, карбамазепин, примидон, рифампицин, фенобарбитал, зверобой	Апиксабан	Избегать сочетанного применения; учитывать возможность назначения варфарина
	Ривароксабан	Избегать сочетанного применения; учитывать возможность назначения варфарина
	Дабигатран	Избегать сочетанного применения; Учитывать возможность назначения варфарина

КлКр – клиренс креатинина, ВТЭ – венозные тромбозы, ФП – фибрилляция предсердий

Table 3. Examples of drug interactions of direct oral anticoagulants with the most commonly used drugs [47].

Таблица 3. Примеры лекарственных взаимодействий ПОАК с наиболее часто применяемыми препаратами [47].

Примеры лекарственных взаимодействий	Препараты
Сильные ингибиторы CYP3A4+ингибиторы P-гликопротеина	Итраконазол, кетоконазол, ритонавир
Умеренные ингибиторы CYP3A4+ингибиторы P-гликопротеина	Кларитромицин, дилтиазем
Сильные индукторы CYP3A4+индукторы P-гликопротеина	Карбамазепин, рифампицин, зверобой
Сильные индукторы CYP3A4	Фенитоин
Ингибиторы P-гликопротеина	Амиодарон, кларитромицин, циклоспорин, дронедазон, эритромицин, ивакафтор, кетоконазол, нифедипин, хинидин, ранолазин, тикагрелор, толвапан, верапамил
Индукторы P-гликопротеина	Рифампицин

развития тяжелого кровотечения и инсульта в 2,2 и 4,9 раза соответственно [45].

Несмотря на то, что лекарственные взаимодействия могут существенно влиять на вероятность неправиль-

ного дозирования ПОАК, некоторые другие факторы также могут играть существенную роль. Так, в ходе выполнения анализа данных о пациентах с ФП, которые были включены в регистр ORBIT-AF II (Outcomes Registry

for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation phase II), частота применения нерекондуемых высоких и низких доз ПОАК достигала 3,4 и 9,4% соответственно [41]. Ошибочная доза ПОАК чаще отмечалась у женщин, пациентов более пожилого возраста, с более низким индексом массы тела, более нарушенной функции почек и более высоким риском развития инсульта и кровотечения. Важно отметить, что у пациентов с такими характеристиками была более высокая вероятность применения как необоснованно высокой, так и необоснованно низкой дозы ПОАК. По мнению экспертов наблюдение пациентов в так называемых антикоагулянтных клиниках позволит оптимизировать терапию ПОАК за счет оптимизации выбора препарата и его дозы, учета возможных лекарственных взаимодействий, коррекции дозы при нарушении функции печени и почек, а также мер, направленных на повышение степеней соблюдения предписанного режима терапии [46].

Заключение

Внедрение ПОАК в клиническую практику решило многие проблемы, связанные с применением пероральных антикоагулянтов у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений. Использование ПОАК по сравнению с варфарином приводит к снижению риска развития внутричерепных кровоизлияний и смертельных кровотечений при не менее или даже более высокой эффективности по сравнению с варфарином. Кроме того, ПОАК имеют существенно меньшее число клинически значимых лекарственных взаимодействий. Но, несмотря на такие преимущества, имеющиеся данные выявляют тревож-

ные тенденции частого применения необоснованно высоких или низких доз ПОАК. Такая ситуация, по крайней мере, отчасти, может быть обусловлена недостаточной осведомленностью о наиболее клинически значимых лекарственных взаимодействиях, что приводит к увеличению риска развития кровотечений или тромбозов у достаточно большого числа пациентов. Таким образом, информация о метаболизме ПОАК и механизмов развития лекарственных взаимодействий может быть полезна при выборе тактики применения антикоагулянтов в определенной клинической ситуации с учетом лекарственных взаимодействий. Имеющиеся данные позволяют предположить, что из ПОАК, применяемых в России, у апиксабана имеется наименьшее число лекарственных взаимодействий.

Очевидно, что коллегиальный подход к выбору терапии с участием клинического фармаколога для пациентов, имеющих наиболее высокую вероятность лекарственных взаимодействий (т.е. у женщин, пожилых лиц, при сниженном индексе массы тела или нарушенной функции почек), позволит избежать назначения нерекондуемых доз ПОАК и уменьшить отрицательные последствия таких взаимодействий.

Отношения и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией Пфайзер, что не повлияло на содержание статьи. Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Relationships and Activities. The publication of the article is supported by Pfizer, which did not affect the content of the article. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

References / Литература

1. Sarah S. The pharmacology and therapeutic use of dabigatran etexilate. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(1):1-13. DOI:10.1177/0091270011432169.
2. Wong PC, Crain EJ, Xin B, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost.* 2008;6(5):820-9. DOI:10.1111/j.1538-7836.2008.02939.x.
3. Chan NC, Hirsh J, Ginsberg JS, Eikelboom JW. Betrixaban (PRT054021): pharmacology, dose selection and clinical studies. *Future Cardiol.* 2014;10(1):43-52. DOI:10.2217/fca.13.98.
4. Corsini A, Ferri N, Proietti M, Boriani G. Edoxaban and the Issue of Drug-Drug Interactions: From Pharmacology to Clinical Practice. *Drugs.* 2020;80(11):1065-83. DOI:10.1007/s40265-020-01328-6.
5. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636-42. DOI:10.2174/1389200218666170518165443.
6. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(8):967-80. DOI:10.1007/s40262-020-00879-x.
7. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1131-41. DOI:10.1056/NEJMoa1607887.
8. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431-41. DOI:10.1056/NEJMoa1707278.
9. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al.; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):321-8. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.104.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2288-95. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61943-7.
11. Herink MC, Zhuo YF, Williams CD, DeLoughery TG. Clinical Management of Pharmacokinetic Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Drugs.* 2019;79(15):1625-34. DOI:10.1007/s40265-019-01183-0.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;363(19):1877.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
16. Weitz JJ, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2010;104(3):633-641. DOI:10.1160/th10-01-0066.
17. Leil TA, Feng Y, Zhang L, et al. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(3):375-382. DOI:10.1038/clpt.2010.106.
18. Sakaguchi T, Osanai H, Murase Y, et al. Monitoring of anti-Xa activity and factors related to bleeding events: a study in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban. *J Cardiol.* 2017;70(3):244-9. DOI:10.1016/j.jcc.2016.11.013.

19. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, et al.; COMBINE AF (A Collaboration Between Multiple Institutions to Better Investigate Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation) Investigators. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation*. 2022;145(4):242-55. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355.
20. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
21. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2017;39(7):1456-78.e36. DOI:10.1016/j.clinthera.2017.05.358.
22. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2016;133(4):352-60. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544.
23. Focks JJ, Brouwer MA, Wojdyla DM, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ*. 2016;353:i2868. DOI:10.1136/bmj.i2868.
24. Harskamp RE, Teichert M, Lucassen WAM, et al. Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein- and CYP3A4-Modulating Drugs on Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(5):615-23. DOI:10.1007/s10557-019-06907-8.
25. Stöllberger C, Finsterer J. Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Herz*. 2015;40 Suppl 2:140-5. DOI:10.1007/s00059-014-4188-9.
26. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;318(13):1250-9. DOI:10.1001/jama.2017.13883.
27. Rodrigues AD. Prioritization of clinical drug interaction studies using in vitro cytochrome P450 data: proposed refinement and expansion of the "rank order" approach. *Drug Metab Lett*. 2007;1(1):31-5. DOI:10.2174/187231207779814247.
28. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, et al. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1341-50. DOI:10.1016/j.jacc.2019.12.068.
29. Cheong EY, Goh JN, Hong Y, et al. Rivaroxaban With and Without Amiodarone in Renal Impairment. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(12):1395-7. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.044.
30. Flaker G, Lopes RD, Hylek E, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(15):1541-50. DOI:10.1016/j.jacc.2014.07.967.
31. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2239-45. DOI:10.1093/eurheartj/ehv201.
32. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lakhnygina Y, et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Use and outcomes of antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation: results from the ROCKET AF trial. *Heart Rhythm*. 2014;11(6):925-32. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.03.006.
33. Friberg L. Safety of apixaban in combination with dronedarone in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2018;264:85-90. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.02.055.
34. Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(4):1053-62. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04453.x.
35. Frost C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(2):476-87. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04369.x.
36. Kim M, Son H, Noh K, et al. Effects of Verapamil and Diltiazem on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):133. DOI:10.3390/pharmaceutics11030133.
37. Greenblatt DJ, Patel M, Harmatz JS, et al. Impaired Rivaroxaban Clearance in Mild Renal Insufficiency With Verapamil Coadministration: Potential Implications for Bleeding Risk and Dose Selection. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(4):533-540. DOI:10.1002/jcph.1040.
38. Bartlett JW, Renner E, Moulard E, et al. Clinical Safety Outcomes in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation on Rivaroxaban and Diltiazem. *Ann Pharmacother*. 2019;53(1):21-7. DOI:10.1177/1060028018795140.
39. Wiggins BS, Northup A, Johnson D, Senfield J. Reduced Anticoagulant Effect of Dabigatran in a Patient Receiving Concomitant Phenytoin. *Pharmacotherapy*. 2016;36(2):e5-7. DOI:10.1002/phar.1698.
40. King PK, Stump TA, Walkama AM, et al. Management of Phenobarbital and Apixaban Interaction in Recurrent Cardioembolic Stroke. *Ann Pharmacother*. 2018;52(6):605-6. DOI:10.1177/1060028018759938.
41. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al.; ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2597-604. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.966.
42. Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Rañamiguez P, et al.; FANTASIA study investigators. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace*. 2018;20(10):1577-83. DOI:10.1093/europace/eux316.
43. Pattullo CS, Barras M, Tai B, et al. New oral anticoagulants: appropriateness of prescribing in real-world setting. *Intern Med J*. 2016;46(7):812-8. DOI:10.1111/imj.13118.
44. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, et al.; The Sakura AF Registry Investigators. Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *J Arrhythm*. 2017;33(4):289-96. DOI:10.1016/j.joa.2016.11.003.
45. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779-90. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.600.
46. Barnes GD, Nallamothu BK, Sales AE, Froehlich JB. Reimagining Anticoagulation Clinics in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2):182-5. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002366.
47. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e604-e633. DOI:10.1161/CIR.0000000000000477.

About the Authors / Сведения об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович [Sergey R. Gilyarevsky]

ORCID 0000-0002-8505-1848