

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Рецидивирующие кровотечения на фоне стандартной антикоагулянтной терапии у коморбидной пациентки с фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение

Кудрявцева А. А., Колпачкова Е. В.*, Гебекова З. А., Садулаева Т. А., Соколова А. А., Напалков Д. А.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Вопрос о безопасности прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), несмотря на их высокую эффективность в профилактике тромботических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП), остается актуальным в связи с риском развития геморрагических осложнений на фоне приема стандартных доз, что требует тщательного персонализированного подхода. В статье представлен клинический случай развития спонтанных гематом на коже верхних и нижних конечностей и гемартроза коленного сустава на фоне приема 20 мг ривароксабана у пациентки 72 лет с ФП без нарушений функции почек и печени. В связи с повышением остаточной концентрации ривароксабана в плазме крови было проведено фармакогенетическое исследование и тест «Тромбодинамика». Фармакогенетическое исследование не выявило значимых полиморфизмов генов, связанных с метаболизмом ривароксабана. Однако тест «Тромбодинамика» позволил подтвердить наличие значимой гипокоагуляции на остаточной концентрации препарата в крови, что могло стать причиной рецидивирующих геморрагических осложнений у пациентки. Кроме того, пациентка принимала амиодарон в дозировке 200 мг в сутки, что не позволило исключить вероятность межлекарственного взаимодействия, несмотря на противоречивость литературных данных.



Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, кровотечение, тест «Тромбодинамика», фармакогенетика, фармакокинетика.



Для цитирования: Кудрявцева А. А., Колпачкова Е. В., Гебекова З. А., Садулаева Т. А., Соколова А. А., Напалков Д. А. Рецидивирующие кровотечения на фоне стандартной антикоагулянтной терапии у коморбидной пациентки с фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):248-253. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2900. EDN TFAGIG

Recurrent bleeding during standard anticoagulant therapy in comorbid patients with atrial fibrillation: a clinical case report

Kudriavtseva A. A., Koldpachkova E. V.*, Gebekova Z. A., Sadulaeva T. A., Sokolova A. A., Napalkov D. A.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The question of the safety of direct oral anticoagulants (DOACs), despite their high efficacy in the prevention of thrombotic events in atrial fibrillation (AF), remains relevant due to the risk of developing hemorrhagic events while taking standard doses, which requires a thorough personalized approach. The article presents a clinical case of the development of spontaneous hematomas on the skin of the upper and lower extremities and hemarthrosis of the knee joint while taking 20 mg of rivaroxaban in a 72-year-old patient with AF without impaired renal and hepatic function. Due to the increase in the residual plasma concentration of rivaroxaban, a pharmacogenetic study and the Thrombodynamics (TD) test were performed. A pharmacogenetic study did not reveal significant gene polymorphisms associated with the metabolism of rivaroxaban. However, TD allowed us to confirm the presence of significant hypocoagulation at the peak of the residual blood concentration of the drug in the blood, which could cause recurrent hemorrhagic events in the patient. In addition, the patient is taking amiodarone at a dosage of 200 mg per day, which does not allow us to rule out drug-drug interaction, despite the inconsistency of the literature data.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, bleeding, Thrombodynamics test, pharmacogenetics, pharmacokinetics.

For citation: Kudriavtseva A. A., Koldpachkova E. V., Gebekova Z. A., Sadulaeva T. A., Sokolova A. A., Napalkov D. A. Recurrent bleeding during standard anticoagulant therapy in comorbid patients with atrial fibrillation: a clinical case report. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):248-253. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2900. EDN TFAGIG

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kat86502844@yandex.ru

Received/Поступила: 27.03.2023

Review received/Рецензия получена: 05.04.2023

Accepted/Принята в печать: 26.06.2023

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из важнейших проблем в клинической практике врача любой специальности. За последние два десятилетия распространенность ФП выросла на 13%, причем частота ее возникновения увеличивается с возрастом, а у лиц 70 лет и старше ФП встречается в 5-15% случаев [1].

Антикоагулянтная терапия претерпела значительные изменения за последние годы: предпочтение отдается прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК) благодаря удобному режиму дозирования и выбору дозы, отсутствию необходимости рутинного контроля показателей свертывающей системы крови и меньшему количеству взаимодействий с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами по сравнению с варфарином. ПОАК являются высокоэффективными средствами для профилактики тромботических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП), однако в связи с повышением риска развития геморрагических осложнений вопрос о безопасном приеме антикоагулянтной терапии неизменно остается актуальным [2, 3]. Общеизвестно, что безопасность лекарственных средств напрямую зависит от индивидуальных особенностей организма и требует персонализированного подхода.

Представлен клинический случай развития геморрагических осложнений у пожилой пациентки, не имеющей нарушения функции почек и печени, на фоне терапии прямыми ингибиторами Ха фактора в адекватно назначенных дозах.

Описание клинического случая

Пациентка П., 72 лет обратилась в УКБ №1 Сеченовского университета в июне 2021 г. в связи с возникновением спонтанных гематом на коже туловища, а также верхних и нижних конечностей. Из анамнеза известно, что в октябре 2020 г. у пациентки впервые возник пароксизм ФП. В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО) (3 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc) было принято решение о назначении постоянной антикоагулянтной терапии. Был рекомендован прием ривароксабана в дозе 20 мг/сут (клиренс креатинина по формуле Кокрофт-Голт: 67 мл/мин, скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI = 74 мл/мин/1,73 м²). Синусовый ритм был восстановлен с помощью электроимпульсной терапии, в дальнейшем для его контроля назначен амиодарон в дозе 200 мг/сутки. Также из анамнеза известно, что пациентка длительно страдает гипертонической болезнью, постоянно принимает валсартан в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 160+12,5 мг/сут, розувастатин 20 мг/сут. В течение полугода после выписки на назначенной терапии пациентка не

отмечала каких-либо клинически значимых кровотечений. Однако летом 2021 г. пациентка стала отмечать возникновение спонтанных гематом на коже верхних конечностей. Осенью 2021 г. в связи с возникновением боли в левом коленном суставе пациентка обратилась к травматологу-ортопеду, была проведена пункция левого коленного сустава и эвакуировано 10 мл крови. Кровотечение было расценено как клинически значимое и было решено заменить ривароксабан на другой представитель класса ПОАК с иным механизмом действия, однако от приема дабигатрана пациентка категорически отказалась, поэтому выбор был остановлен на другом ингибиторе Ха фактора – аписабане в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Сопутствующая гипотензивная, гиполипидемическая и антиаритмическая терапия не менялась. При этом пациентка отрицает нарушение кратности приема препаратов, смещение приема препаратов по времени или увеличение их дозы. Стоит отметить, что в 2020 г. пациентке проводилось эндопротезирование правого коленного сустава, и при назначении профилактических доз в послеоперационном периоде геморрагических осложнений не наблюдалось, что делает маловероятным наличие мутации в генах свертывающей системы крови. Кроме того, семейный анамнез и акушерский анамнез пациентки по заболеваниям системы гемостаза не отягощен, и ранее развитие неспровоцированных геморрагических событий не отмечала до начала приема антикоагулянтной терапии после дебюта ФП.

Тем не менее, на фоне приема аписабана (5 мг 2 раза в сутки) у пациентки продолжали появляться спонтанные кровоизлияния на коже верхних и нижних конечностей. Снова была предпринята попытка замены ПОАК, однако от приема дабигатрана пациентка вновь категорически отказалась. Консилиумом врачей было принято решение о снижении дозы аписабана до 2,5 мг 2 раза в сутки, после чего кровоизлияния в подкожно-жировую клетчатку прекратились.

При осмотре: Рост 161 см, вес 70 кг, ИМТ 27 кг/м². Общее состояние удовлетворительное. Положение активное. Температура тела: 36,5°C. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности, на коже голеней экзантема с экскориациями, «отцветающие» гематомы на внутренней области предплечий до 5 см в диаметре. Отеков нет. Частота дыхательных движений – 16 в мин. Sat O₂ – 98%. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. При аускультации сердца – ритм правильный, шумы сердца не выслушиваются. ЧСС 76 уд./мин. Артериальное давление 137/83 мм рт.ст. Стул регулярный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Мочеиспускание регулярное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

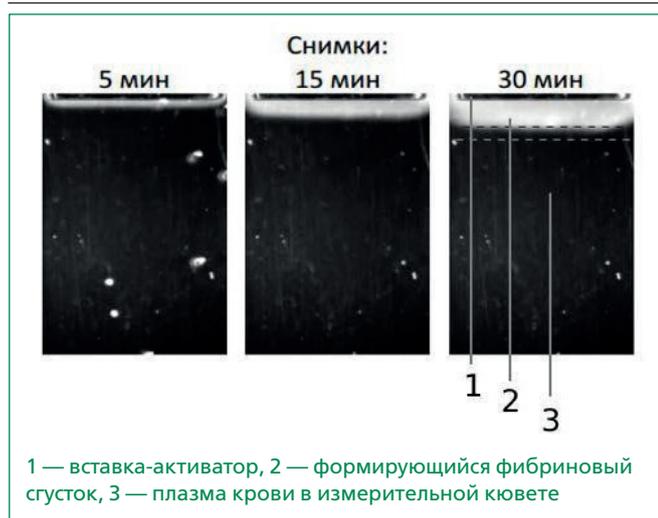


Рисунок 1. Умеренная гипокоагуляция на остаточной концентрации ривароксабана

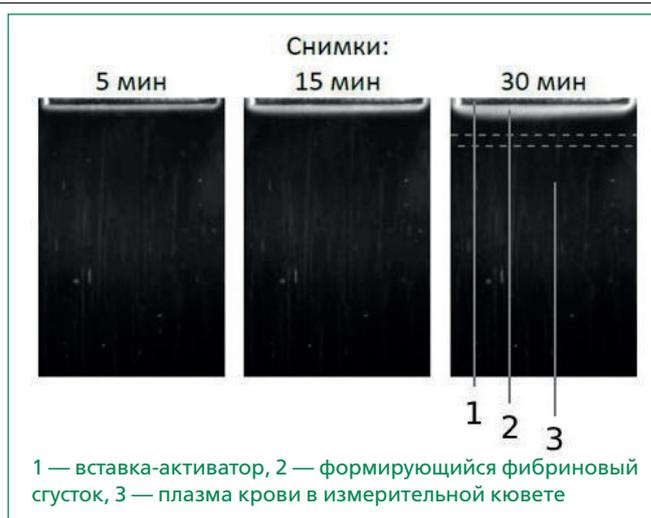


Рисунок 2. Выраженная гипокоагуляция на пике действия ривароксабана

Параметры роста сгустка	Ед. измерения	Норма
Скорость, V	мкм/мин	20–29
Задержка роста, Tlag	мин	0,6–1,5
Начальная скорость, Vi	мкм/мин	38–56
Стационарная скорость, Vst	мкм/мин	20–29
Размер сгустка через 30 мин, CS	мкм	800–1 200
Плотность, D	усл. ед.	15 000–32 000
Время появления спонтанных сгустков, Tsp	мин	отсутств.

Рисунок 3. Характеристика тромбодинамических параметров. На снимках в разные временные промежутки представлено формирование фибринового сгустка, характерного для нормокоагуляции у здорового добровольца

Данные лабораторных методов исследования на фоне приема ривароксабана 20 мг/сут: Общий анализ крови: эритроциты $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 131 г/л, тромбоциты $214 \times 10^9/л$, лейкоциты $5,5 \times 10^9/л$.

Коагулограмма: Активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ) 37,3 с., Международное нормализованное отношение (МНО) 1,59, Протромбин по Квику 45%, фибриноген 3,38 г/л, биохимический анализ крови в норме, общий анализ мочи – мочевой осадок без патологии.

Данные лабораторных методов исследования на фоне приема апиксабана 5 мг 2 раза в сутки:

Общий анализ крови: эритроциты $4,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 129 г/л, тромбоциты $286 \times 10^9/л$, лейкоциты $5,8 \times 10^9/л$.

Коагулограмма: АЧТВ 29,4 с., МНО 1,01, Протромбин по Квику 98%, фибриноген 3,41 г/л, биохими-

ческий анализ крови в норме, общий анализ мочи – мочевой осадок без патологии.

В рамках развернутого обследования пациентке была определена остаточная равновесная концентрация ривароксабана в плазме крови – $C_{ss\min}$ 111 нг/мл (по данным A. L. Sennesael и соавт. [9] в норме остаточная концентрация ривароксабана в плазме составляет от 12 до 251 нг/мл, соответственно данный показатель в пределах референсных значений). Кроме того, в дополнение к стандартному исследованию свертывающей системы крови при помощи коагулограммы, пациентке был проведен тест «Тромбодинамика», по результатам которого на остаточной концентрации ривароксабана (перед очередным плановым приемом препарата) определялась умеренная гипокоагуляция за счет показателя Tlag (времени задержки роста сгустка) – 1,75 мин, и выраженная гипокоагуляция на пике действия (че-

рез 2 часа после приема очередной дозы препарата) за счет показателей T_{lag} – 2,45 мин и V_i (начальной скорости роста сгустка) – 27,3 мкм/мин (рис. 1 и рис. 2).

Тест “Тромбодинамика” представляет собой метод интегральной оценки состояния системы гемостаза, который основан на регистрации роста фибринового сгустка, образующегося при активации свертывания локально на поверхности вставки – активатора с иммобилизованным на ней тканевым фактором [17]. На рис. 3 представлены качественные и количественные показатели теста “Тромбодинамика”, их нормальный диапазон значений у здоровых людей и фотографии роста сгустка при нормальном состоянии плазмы.

Более того, пациентке было проведено фармакогенетическое исследование, которое не подтвердило наличия значимых полиморфизмов генов *ABCB1* (*rs1045642 C3435T*, *rs2032582*), изоферментов *CYP2J2* (*rs890293 A>C*), *CYP3A4*22* (*rs35599367 C>T*), *CYP3A5*3* (*rs776746 A6986G*), участвующих в метаболизме ривароксабана и способных повышать риск развития кровотечений. Однако стоит обратить внимание на прием амиодарона, потенциально способного взаимодействовать с ривароксабаном и увеличивать риск геморрагических осложнений.

Обсуждение

Геморрагические осложнения – наиболее частые побочные реакции, связанные с приемом ПОАК. Для сведения к минимуму риска кровотечений на фоне терапии ПОАК рекомендовано оценивать риск кровотечений по общеизвестным шкалам с последующим персонализированным выбором антикоагулянта для каждого определенного пациента, проводить предварительное обследование пациентов с целью поиска возможного источника состоявшегося кровотечения, а также корректировать имеющиеся факторы риска кровотечения. Особого внимания заслуживают уязвимые категории пациентов: пожилые со сниженной функцией почек и полипрагмазией, а также пациенты с легкой и умеренной печеночной недостаточностью [4]. Нашей пациентке на момент развития геморрагического синдрома было 72 года, функция почек была сохранена и заболеваний печени у нее не наблюдалось.

Важно отметить, что ривароксабан, ингибитор Ха фактора, является субстратом переносчика Р-гликопротеина (Р-gp), который кодируется геном *ABCB1* и метаболизируется цитохромом Р450, изоферментами *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*. Примерно 1/3 неизмененного ривароксабана выводится почками, а остальные 2/3 метаболизируются в печени. Р-gp в основном отвечает за активную почечную экскрецию ривароксабана [5]. Пациенты с почечной недостаточностью и одновременным приемом препаратов, являющихся ингибиторами изоферментов цитохрома Р450 и Р-gp, могут иметь более высокий плазменный

уровень антикоагулянта, а также период полувыведения и, как следствие, обладать повышенным риском развития кровотечения [5]. Проанализировав клиническую ситуацию нашей пациентки, было принято решение провести фармакогенетическое исследование по следующим полиморфизмам: гена *ABCB1* (*rs1045642 C3435T*), (*rs 2032582*) и *CYP2J2* (*rs 890293 A>C*), *CYP3A4*22* (*rs 35599367 C> T*), *CYP3A5*3* (*A6986G rs776746*). Ранее был проведен поиск литературных источников о полиморфизмах гена *ABCB1* по базе данных PubMed (MEDLINE), в ходе которого были продемонстрированы противоречивые и неоднородные результаты по данной теме. Согласно одним публикациям, полиморфные варианты гена *ABCB1* оказывают влияние на метаболизм ривароксабана, увеличивая его остаточную и максимальную концентрации в плазме крови и период полувыведения и, как следствие, повышают риск кровотечений, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и при одновременном приеме препаратов из группы ингибиторов *CYP3A5* [6-8]. Другие исследователи публикуют данные об отсутствии существенного влияния перечисленных выше генетических вариантов *ABCB1* на индивидуальную вариабельность концентраций ривароксабана в плазме, в связи с чем необходимы дальнейшие работы для понимания роли гена *ABCB1* в сочетании с генетическими полиморфизмами изоферментов *CYP2J2*, *CYP3A4* и *CYP3A5*. В представленном клиническом случае, нами не было обнаружено существенного влияния полиморфизмов гена *ABCB1* на фармакокинетику ривароксабана, а, следовательно, исследованные полиморфизмы не влияли на развитие геморрагических событий у данной пациентки [6-8].

Кроме того, пациентке было проведено исследование остаточной плазменной концентрации ривароксабана в крови, значение которой оказалось в пределах референсных значений. Так как у пациентки не нарушена фильтрационная функция почек, нет заболеваний печени, то можно было бы предположить, что возникающие гематомы, вероятно, связаны с межлекарственным взаимодействием. Из таких возможных препаратов наша пациентка получала амиодарон. То же касается и апиксабана, имеющего схожий механизм действия с ривароксабаном, – они оба являются прямым и обратимым ингибитором Ха фактора свертывания крови. Отсутствие прямого сравнения и незначительные различия в фармакокинетики и фармакодинамике антикоагулянтов между собой, в том числе разные режимы дозирования, развитие геморрагических осложнений у пациентки на фоне приема полной дозы обоих препаратов не позволяют предположить, что истиной причиной данных кровотечений является определенный антикоагулянт. Возможно, что на фоне приема прямого ингибитора тромбина – дабигатрана, другого представителя класса ПОАК с иным механизмом действия, побочного эффекта удалось бы избежать, однако от приема да-

бигатрана пациентка категорически отказалась. По данным A. L. Sennesael и соавт. остаточная концентрация ривароксабана в плазме составляет от 12 до 251 нг/мл (медианное значение 94 нг/мл) [9], а результаты проспективного observationalного многоцентрового исследования S. Testa и соавт. у пациентов с ФП, получавших ривароксабан, уровни плазменной концентрации препарата могли варьировать почти в 15 раз [10]. Наиболее вероятным объяснением этой изменчивости может быть индивидуальный метаболизм ПОАК у таких пациентов.

Амиодарон является комбинированным ингибитором P-gp и слабым ингибитором CYP3A4, что может способствовать снижению элиминации ривароксабана [11]. Результаты исследования W. Mueck и соавт. свидетельствуют о том, что ривароксабан не взаимодействует в клинически значимой степени с ингибиторами CYP3A4 или P-gp, за исключением сильных комбинированных ингибиторов, к которым относятся антимиотики группы азолов (за исключением флуконазола) и ингибиторы протеазы ВИЧ [11]. Так как амиодарон не относится к данной группе препаратов, то при отсутствии других факторов, влияющих на элиминацию ривароксабана, маловероятно, что он способен повышать риск кровотечений в результате межлекарственных взаимодействий [11]. Результаты мета-анализа F. Lupercio и соавт. также свидетельствуют об отсутствии значимого повышения риска большого кровотечения при совместном приеме амиодарона и ПОАК, однако в качестве клинических исходов не рассматривались незначительные геморрагические осложнения [12]. Тем не менее, ограничения большинства исследований по данной теме был ретроспективный дизайн, отсутствие данных о точных дозировках ПОАК и небольшой размер выборок, что свидетельствовало о низкой репрезентативности полученных данных. В популяционном ретроспективном когортном исследовании с пациентами пожилого возраста (старше 66 лет), получавших различные ПОАК совместно с ингибиторами P-gp/CYP3A4 (верапамил, дилтиазем или амиодарон) и метопрололом или амлодипином, не было выявлено различий в риске серьезных кровотечений по сравнению с применением последних препаратов [13]. Интересные результаты были продемонстрированы в ходе фармакокинетического моделирования лекарственного взаимодействия ривароксабана и амиодарона при почечной недостаточности [14]. При клиренсе креатинина от 50 до 79 мл/мин прием ривароксабана в дозе 20 мг/сутки с амиодароном 200 мг 3 раза в сутки приводил к клинически значимому увеличению экспозиции ривароксабана. Однако неясно, как повышенная остаточная концентрация ривароксабана влияла на клинические исходы у данных пациентов, а именно развитие любых геморрагических событий [14]. В то же время, в другом ретроспективном когортном исследовании с участием 50018 пациен-

тов, одновременный прием ривароксабана и амиодарона был связан с повышенным риском развития больших и клинически значимых кровотечений, что может свидетельствовать в пользу клинически значимого взаимодействия между этими препаратами [15]. Помимо исследований с участием большого числа пациентов, в литературе описано несколько клинических случаев по данной проблеме. В одном из них пациентка 88 лет со скоростью клубочковой фильтрации 50 мл/мин/1,73 м² была направлена на дообследование в связи с повышенным значением МНО [16]. В плазме крови определялся сверхтерапевтический уровень остаточной концентрации ривароксабана, при этом никаких геморрагических осложнений не было зарегистрировано. По мнению авторов, лекарственное взаимодействие между амиодароном и ривароксабаном, сохраняющееся спустя 3 недели после прекращения приема амиодарона, может выступать основной причиной снижения элиминации ривароксабана и повышения МНО, особенно у пожилых пациентов и при снижении функции почек [16]. Резюмируя вышеизложенное, оценка лекарственного взаимодействия требует тщательного персонализированного подхода, так как результаты исследований, посвященных данному вопросу, довольно противоречивы, и влияние амиодарона на клинические исходы у пациентов, получавших ривароксабан, неоднозначно и требует дальнейшего изучения.

Тест «Тромбодинамика», в отличие от других коагулологических тестов, учитывает физиологические особенности процесса свертывания крови. Он позволяет оценить все этапы формирования фибринового сгустка в условиях *in vitro*. В лабораторной и клинической практике тест уже продемонстрировал высокую чувствительность к состояниям гиперкоагуляции и гипокоагуляции на фоне различных клинических состояний [17]. В настоящее время опыт применения данного теста у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, ограничен. Результаты небольшого исследования с участием 100 пациентов с различными формами ФП, принимавших ПОАК, продемонстрировали, что в момент минимального эффекта антикоагулянта в плазме крови средние значения и медианы всех показателей теста «Тромбодинамика» определялись в диапазоне нормокоагуляции [17]. Кроме того, были отмечены наблюдения, при которых перед приемом очередной дозы антикоагулянта значения параметров теста «Тромбодинамика» выходили за пределы допустимого референсного значения в обе стороны: как гипокоагуляции (повышение Ptag и снижение Vi), так и гиперкоагуляции. Авторам не удалось выявить связь между тромбодинамическими параметрами и клиническими исходами из-за низкой частоты геморрагических и тромботических событий у пациентов, а также практической невозможности получить образец крови для анализа в момент события,

но все же удалось определить параметры теста, показавших наибольшую чувствительность к вышеуказанным состояниям на фоне приема ПОАК — начальная скорость и время задержки роста сгустка. Таким образом, в силу индивидуальных особенностей метаболизма пациентов необходим персонализированный подбор дозы ПОАК и регулярный контроль степени коагуляции для того, чтобы как можно эффективнее избежать развития побочных эффектов и снизить риск тромбоза. Представляется, что тест «Тромбодинамика» может стать многообещающей и перспективной методикой в качестве измерения эффективности и безопасности любого перорального антикоагулянта. Однако, необходимы крупные проспективные исследования, которые смогут в большей степени пролить свет на эту тему.

Подводя итог вышеизложенному и учитывая несколько путей элиминации ривароксабана, можно предположить, что повышение плазменной остаточной концентрации данного препарата с риском развития побочных эффектов зависит от сочетания множества факторов, в том числе межлекарственного взаимодействия, определяющих изменение его фармакокинетики, а не только возраста и функционального состояния почек и печени.

Заключение

Высокая потребность в постоянном приеме ПОАК пациентам с ФП и отсутствие стандартизованных методов контроля их безопасности ставят перед клиницистами сложную дилемму: как сохранить терапевтическое действие препарата и не допустить развития геморрагических осложнений. В данном клиническом случае было продемонстрировано проведение расширенного обследования пациентки с применением генетического и фармакокинетического исследований, а также теста «Тромбодинамика». Именно последний позволил подтвердить наличие достаточной гипокоагуляции на остаточной концентрации ривароксабана в крови, что, по-видимому, и могло стать причиной рецидивирующих геморрагических осложнений у данной пациентки. Тест «Тромбодинамика» не является стандартом для обследования пациентов, принимающих ПОАК, однако описанный нами клинический случай демонстрирует перспективу данного метода исследования в персонализированном подборе доз ПОАК в непростых клинических ситуациях.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References/Литература

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG, et al. Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008-2014. *Clin Ther*. 2015;37(11):2506-2514.e4. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.09.008.
- Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006;296(15):1858-66. DOI:10.1001/jama.296.15.1858.
- Kubitza D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):703-12. DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x.
- Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, et al. Body Weight Has Limited Influence on the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, or Pharmacodynamics of Rivaroxaban (BAY 59-7939) in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(2):218-26. DOI:10.1177/009127000626058.
- Trujillo T, Dobesh PP. Clinical use of rivaroxaban: Pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing regimens in different indications. *Drugs*. 2014;74(14):1587-603. DOI:10.1007/s40265-014-0278-5.
- Lenoir C, Terrier J, Gloor Y, et al. Impact of the Genotype and Phenotype of CYP3A and P-gp on the Apixaban and Rivaroxaban Exposure in a Real-World Setting. *J Pers Med*. 2022;12(4):526. DOI:10.3390/jpm12040526.
- Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(5):413-420. DOI:10.1007/s40292-019-00342-4.
- Sennesael AL, Larock AS, Douxfils J, et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: insights from a prospective study. *Thromb J*. 2018;16:28. DOI:10.1186/s12959-018-0183-3.
- Testa S, Tripodi A, Legnani C, et al. START-laboratory register. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: results observed in four anticoagulation clinics. *Thromb Res*. 2016;137:178-183. DOI:10.1016/j.thromres.2015.12.001.
- Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(3):455-66. DOI:10.1111/bcp.12075.
- Lupercio F, Romero J, Peltzer B, et al. Efficacy and Safety Outcomes of Direct Oral Anticoagulants and Amiodarone in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2018;131(5):573.e1-573.e8. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.11.047.
- Hill K, Sucha E, Rhodes E, et al. Amiodarone, Verapamil, or Diltiazem Use With Direct Oral Anticoagulants and the Risk of Hemorrhage in Older Adults. *CJC Open*. 2021;4(3):315-323. DOI:10.1016/j.cjco.2021.11.002.
- Cheong EY, Goh JJN, Hong Y, et al. Rivaroxaban With and Without Amiodarone in Renal Impairment. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(12):1395-1397. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.044.
- Chang SH, Chou JJ, 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):1250-1259. DOI:10.1001/jama.2017.13883.
- Skov K, Falskov B, Jensen EA, et al. Supratherapeutic rivaroxaban levels: A persistent drug-drug interaction after discontinuation of amiodarone. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;127(4):351-353. DOI:10.1111/bcpt.13419.
- Gebekova ZA, Ivanov II, Asambayeva A, et al. Thrombodynamics Test in Assessment of the Risk of Thrombus Formation in Patients with Atrial Fibrillation Taking Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):544-552 (In Russ.) [Гебекова З.А., Иванов И.И., Асамбаева А., и др. Тромбодинамический тест в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих прямые пероральные антикоагулянты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022;18(5):544-552]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-07.

Сведения об Авторах/About the Authors

Анна Александровна Кудрявцева [Anna A. Kudriavtseva]
ORCID 0000-0003-0160-6015

Екатерина Владимировна Колпачкова [Ekaterina V. Kolpachkova]
eLibrary SPIN 5121-0410, ORCID 0000-0003-2766-087X

Танзила Адамовна Садулаева [Tanzila A. Sadulaeva]
eLibrary SPIN 2630-5185 ORCID 0000-0001-5933-8346

Зарема Алиосмановна Гебекова [Zarema A. Gebekova]
ORCID 0000-0001-6901-5663

Анастасия Андреевна Соколова [Anastasiya A. Sokolova]
eLibrary SPIN 2153-3542, ORCID 0000-0001-5938-8917

Дмитрий Александрович Напалков [Dmitry A. Napalkov]
eLibrary SPIN 2894-5010 ORCID 0000-0001-5938-8917