

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное изучение терапевтической эквивалентности (переносимость, безопасность и эффективность) и фармакокинетики оригинального и дженерического препаратов ривароксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Правкина Е. А.*¹, Переверзева К. Г.¹, Якушин С. С.¹, Мыльников П. Ю.¹, Чеканова Е. Г.¹, Дегтярева Т. С.¹, Щулькин А. В.¹

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Цель. Изучить терапевтическую эквивалентность (переносимость, эффективность, безопасность) и фармакокинетику оригинального и дженерического препаратов ривароксабана в дозе 20 мг у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмбологических осложнений.

Материал и методы. В открытое сравнительное рандомизированное перекрестное исследование двух таблетированных препаратов ривароксабана в дозе 20 мг, зарегистрированных на территории России: Рикулатрон («Гедон Рихтер» ОАО, Венгрия) и Ксарелто® («Байер Фарма» АГ, Германия) было включено 30 пациентов, из них 16 мужчин, медиана возраста составила 66 лет, CHA₂DS₂-VASc — 3,0 (2,3-4,0) балла. Клиническая часть работы включала: период скрининга (1-7 дней до рандомизации), два периода приема препаратов ривароксабана (по 42 дня) с обследованием в каждом из них на 14±1 день, а также промежуточный визит для смены препарата и заключительный визит. Пациенты заполняли дневник приема препарата и опросник приверженности. Количественное определение концентрации ривароксабана в плазме крови пациентов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием. Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» (США).

Результаты. Данные представлены для 29 пациентов. Равновесные остаточные и пиковые концентрации составили 22,29 (3,78-101,76) и 197,04 (118,00-376,78) нг/мл при приеме дженерика и 20,55 (5,02-82,29) и 179,38 (102,80-335,71) нг/мл при приеме оригинального препарата. 90% доверительные интервалы отношений средних геометрических остаточной и пиковой концентраций составили 0,93-1,25 и 0,99-1,21, соответственно. Средние значения лабораторных показателей у пациентов вне зависимости от последовательности приема ими препаратов находились в пределах референсных значений за исключением пикового протромбинового времени. Концентрации ривароксабана была значимым предиктором протромбинового времени ($p < 0,001$), выявлена выраженная прямая зависимость между этими показателями. За период наблюдения тромбоэмбологические события не зарегистрированы ни у одного пациента. Геморрагические осложнения (десневые кровотечения, гематурия) зарегистрированы у 10 пациентов, 5 событий случилось при приеме оригинального препарата, 7 — при приеме дженерика, отмены ривароксабана не потребовалось. Иные нежелательные явления (отклонения лабораторных показателей от референсных значений, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, пароксизм фибрилляции предсердий, диарея) также не потребовали отмены ривароксабана.

Заключение. Сравнительное изучение двух препаратов ривароксабана показало сходную переносимость, эффективность, безопасность и фармакокинетику Рикулатрона («Гедон Рихтер» ОАО, Венгрия) и Ксарелто®, («Байер Фарма» АГ, Германия) в дозе 20 мг у больных неклапанной ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, концентрация ривароксабана, высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией, прямой оральный антикоагулянт, Ксарелто®, Рикулатрон, дженерический препарат ривароксабана, терапевтическая эквивалентность.



Для цитирования: Правкина Е. А., Переверзева К. Г., Якушин С. С., Мыльников П. Ю., Чеканова Е. Г., Дегтярева Т. С., Щулькин А. В. Сравнительное изучение терапевтической эквивалентности (переносимость, безопасность и эффективность) и фармакокинетики оригинального и дженерического препарата ривароксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(6):552-562. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3266. EDN: SNQPYX

A comparative study of the therapeutic equivalence (efficacy, safety, and tolerability) and pharmacokinetics of brand-name and generic rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation

Pravkina E. A.*¹, Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Mylnikov P. Yu., Chekanova E. G., Degtareva T. S., Shchuklin A. V.
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Aim. To study the therapeutic equivalence (efficacy, safety, and tolerability) and pharmacokinetics of the brand-name and generic rivaroxaban 20 mg in patients with non-valvular atrial fibrillation and a high risk of thromboembolic complications.

Material and methods. This open-label, randomized, crossover comparative study of two 20 mg rivaroxaban tablet formulations registered in Russia, Riqualatron (Gedeon Richter OJSC, Hungary) and Xarelto® (Bayer Pharma AG, Germany), included 30 patients (16 men), with a median age of 66 years and a CHA₂DS₂-VASc score of 3.0 (2.3-4.0). The clinical part consisted of: a screening period (1-7 days before randomization), two 42-day rivaroxaban treatment periods with a visit on day 14±1 of each, an interim visit for drug switching, and a final visit. Patients completed a drug intake diary and an adherence questionnaire. Quantitative determination of rivaroxaban concentration in patient plasma was performed using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (HPLC-MS/MS). Data were processed using StatSoft Statistica 13.0 (USA).

Results. Data are presented for 29 patients. The steady-state trough and peak concentrations were 22.29 (3.78-101.76) ng/ml and 197.04 (118.00-376.78) ng/ml for the generic, and 20.55 (5.02-82.29) ng/ml and 179.38 (102.80-335.71) ng/ml for the brand-name drug, respectively. The 90% confidence intervals for the ratios of trough and peak concentrations were 0.93-1.25 and 0.99-1.21, respectively. Mean laboratory values for patients, regardless of the treatment sequence, were within reference ranges except for peak prothrombin time. Rivaroxaban concentration was a significant predictor of prothrombin time ($p < 0.001$), with a strong direct correlation between these parameters. No thromboembolic events were recorded in any patient during the observation period. Hemorrhagic complications (gingival bleeding, hematuria) were recorded in ten patients; five events occurred while taking the brand-name drug and seven while taking the generic; no rivaroxaban discontinuation was required. Other adverse events (laboratory value deviations from reference ranges, decompensation of chronic heart failure, paroxysm of atrial fibrillation, diarrhea) also did not require rivaroxaban discontinuation.

Conclusion. The comparative study of the two rivaroxaban formulations demonstrated similar efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics for Riqulatron (Gedeon Richter OJSC, Hungary) and Xarelto® (Bayer Pharma AG, Germany) at a 20 mg dose in patients with non-valvular atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, rivaroxaban concentration, high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS), direct oral anticoagulant (DOAC), Xarelto, Riqulatron, generic rivaroxaban, therapeutic equivalence.

For citation: Pravkina E. A., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Mylnikov P. Yu., Chekanova E. G., Degtiareva T. S., Shchuklin A. V. A comparative study of the therapeutic equivalence (efficacy, safety, and tolerability) and pharmacokinetics of brand-name and generic rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6):552-562. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3266. EDN: SNQPYX

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dr.pravkina@gmail.com

Received/Поступила: 31.10.2025

Review received/Рецензия получена: 18.11.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Ривароксабан — прямой блокатор фактора Ха свертывания крови, оригинальный препарат которого показал высокую антикоагулянтную эффективность и безопасность в рандомизированном клиническом исследовании ROCKET AF и при применении в практике в течение более чем десяти лет [1]. С целью профилактики кардиоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП) ривароксабан применяется один раз в сутки, что выгодно отличает его от других препаратов этой группы. В связи с окончанием сроков патентной защиты в Российской Федерации (РФ) уже зарегистрирован целый ряд его дженериков, и у врачей и пациентов есть возможность выбора конкретного препарата с учетом социального положения пациента, что является немаловажным аспектом, поскольку прием антикоагулянтов при ФП неопределенно долгий. При использовании воспроизведенных форм важно понимать, можно ли ожидать от выбранного дженерика такой же переносимости, эффективности и безопасности, как у оригинального препарата. Наиболее интересными представляются сравнительные исследования клинико-лабораторной и фармакокинетической эквивалентности препаратов, проведенные в рутинной практике у тех пациентов, которые являются «целевыми» пациентами для назначения орального антикоагулянта.

Ривароксабан оказывает антикоагуляционное действие, непосредственно находясь в плазме крови и ингибируя свободный фактор Ха и активность протромбиназы, а также связанный с тромбом фактор Ха. Его плазменная концентрация, оцениваемая

методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием, тесно коррелирует с анти-Ха активностью, определение которой рекомендуется в особых клинических ситуациях с помощью калибриванного реактива¹ [2]. Известно, что пиковые и остаточные значения этих показателей у прямых оральных антикоагулянтов и, в частности, ривароксабана, могут варьироваться в широких пределах, при этом интерпретация затруднена по причине отсутствия установленного терапевтического диапазона и четкой связи определенных уровней концентраций с рисками кровотечений и тромбоэмболий (за исключением экстремально низких или высоких показателей) [1]. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на изменение протромбинового времени (ПТВ), которое также тесно коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови. Прямого влияния на активность тромбоцитов препарат не имеет, однако ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную тканевым фактором, косвенно через ингибирование образования тромбина [3]. С учетом сложной, многокомпонентной и многоуровневой системы гемостаза при оценке антикоагулянтного эффекта ривароксабана следует рассматривать клинический, лабораторный, фармакокинетический и фармакодинамический аспекты.

Цель исследования — изучить терапевтическую эквивалентность (переносимость, эффективность, безопасность) и фармакокинетику оригинального и дженерического препаратов ривароксабана в дозе 20 мг у пациентов с неклапанной ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений.

¹ Общая характеристика препарата. Ксарелто® ЛП-№005279-(РГ-РУ) от 16.08.2024. (Electronic resource.) URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/6800e3cc30dcf8ba7fd48f51>.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное рандомизированное перекрестное исследование двух препаратов ривароксабана 20 мг, производимых в одинаковой лекарственной форме — таблетки, покрытые пленочной оболочкой: Рикулатрон («Гедеон Рихтер» ОАО, Венгрия) и Ксарелто® («Байер Фарма» АГ, Германия)^{2,3}. Препараты зарегистрированы на территории РФ [7].

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом на базе Рязанского областного кардиологического диспансера (протокол №2 от 19.02.2025) и выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, международными стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61⁴.

Клиническая часть исследования проводилась в период с 7 марта 2025 г. по 15 сентября 2025 г.

В исследование включались амбулаторные пациенты, подписавшие информированное согласие и удовлетворяющие следующим критериям:

- мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 лет.
- неклапанная ФП, документально подтвержденная на электрокардиограмме не менее чем в 2 случаях.
- необходимость в постоянной терапии оральными антикоагулянтами в связи с ФП с целью профилактики тромбоэмбологических осложнений, определяемая как сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 для мужчин и CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 для женщин.
- соблюдение мер по предотвращению беременности/готовность придерживаться адекватных методов контрацепции на протяжении всего исследования.

Критерии исключения: все противопоказания согласно общим характеристикам лекарственных препаратов Ксарелто® и Рикулатрон, а также:

- транзиторная ФП, обусловленная обратимыми нарушениями (например, тиреотоксикозом, тромбоэмболией легочной артерии, недавним хирургическим вмешательством, инфарктом миокарда),
- сопутствующее лечение пероральными или внутривенными антитромбоцитарными препаратами или их применение в течение 5 дней перед рандомизацией,
- запланированная кардиоверсия (электрическая или фармакологическая),

- планируемое инвазивное вмешательство с возможностью неконтролируемого кровотечения, включая большие хирургические операции,
- длительная неконтролируемая гипертензия: sistолическое артериальное давление ≥ 180 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 100 мм рт.ст.,
- количество тромбоцитов $<90\,000/\text{мкл}$ во время скринингового визита,
- гемоглобин <100 г/л во время скринингового визита,
- предполагаемое длительное применение противовоспалительных нестероидных препаратов,
- тяжелый, инвалидизирующий инсульт в течение 6 мес. или какой-либо инсульт в течение 30 дней перед рандомизационным визитом,
- транзиторная ишемическая атака в течение 3 дней перед рандомизационным визитом,
- серьезное сопутствующее заболевание, при котором средняя продолжительность жизни составляет <2 лет,
- лекарственная или алкогольная зависимость в течение 3 лет перед рандомизационным визитом,
- пациент получал экспериментальный препарат или использовал экспериментальный медицинский прибор в течение 30 дней перед планируемым началом лечения,
- предшествующая рандомизация в текущее исследование или другое исследование ривароксабана,
- неспособность или нежелание соблюдать процедуры, связанные с участием в исследовании,
- сотрудники исследовательского центра, принимающие непосредственное участие в предлагаемом исследовании, а также члены их семей.

Учитывалась вся применяемая пациентами лекарственная терапия, участники соглашались соблюдать требования по препаратам, принимаемым с ограничениями (нестероидные противовоспалительные препараты — разрешены только для спорадического применения), и запрещенным препаратам в ходе исследования и в определенный период перед ним (фибринолитическая терапия — в течение года, анти тромбоцитарные препараты — в течение 5 дней, системная терапия мощными ингибиторами цитохрома Р450 CYP3A4, такими как атаназавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол — в течение 4 дней перед рандомизацией).

Исследование включало: период скрининга (1-7 дней до рандомизации), два периода приема

² Общая характеристика лекарственного препарата. Рикулатрон ЛП-№(003000)-(РГ-РУ) от 04.02.2025. (Электронный ресурс) URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/67fd034e30dcf893991b6af4>.

³ Общая характеристика препарата. Ксарелто® ЛП-№(005279)-(РГ-РУ) от 16.08.2024. (Electronic resource.) URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/6800e3cc30dcf8ba7fd48f51>.

⁴ Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. Доступно по: <https://rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html>.

препаратов ривароксабана (по 42 дня) с обследованием в каждом из них на 14 ± 1 день, а также промежуточный визит для смены препарата и заключительный визит (рис. 1).

На этапе скрининга проводился сбор анамнеза, а также обследование пациентов, которое включало в себя физикальное обследование, измерение роста, массы тела, оценку жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных со-

кращений, температура тела). Для исключения пациентов с противопоказаниями к приему препаратов были выполнены лабораторные исследования, такие как клинический анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ПТВ утром натощак в соответствии с принципами надлежащей клинической и лабораторной практик.

Пациентам были выданы дневники, которые в течение всего исследования самостоятельно заполняли

Этап 1. Скрининг

Пациенты включались согласно критериям включения, соблюдены критерии исключения.

Заполнение Российского универсального опросника КОП-25

Этап 2. Рандомизация, выдача препарата № 1

Пациенты рандомизированы в две группы по 15 человек в зависимости от очередности приема препаратов ривароксабана.

Первая группа:

препарат №1 — Рикулатрон, препарат №2 — Ксарелто®.

Вторая группа: препарат №1 — Ксарелто®, препарат №2 — Рикулатрон.

Выдача препарата №1

Выдача дневника (отметки о дате и времени приема, названии препарата, самочувствии, сопутствующей терапии)

Заполнение Российского универсального опросника КОП-25

Этап 3.1. Прием препарата № 1 в течение 6 недель

Клинико-лабораторный мониторинг на 14 ± 1 день приема препарата

Заполнение Российского универсального опросника КОП-25

Анализ дневника на визите

Этап 3.2. Выдача препарата №2

Заполнение Российского универсального опросника КОП-25

Смена препарата

Анализ дневника на визите

Этап 3.3. Прием препарата № 2 в течение 6 недель

Клинико-лабораторный мониторинг на 14 ± 1 день приема препарата

Заполнение Российского универсального опросника КОП-25

Анализ дневника на визите

Этап 4. Заключительный визит

Заполнение Российского универсального опросника КОП-25

Сдача дневника

КОП — количественная оценка приверженности лечению

Рисунок 1. Дизайн исследования.

данными по принимаемому препарату, дате и времени приема, изменениях в самочувствии и сопутствующей терапии, на основании которых при каждом контакте у пациентов собиралась информация в аспекте возможных нежелательных явлений (НЯ).

У пациентов оценивалась приверженность по Российскому универсальному опроснику количественной оценки приверженности лечению (КОП-25) на всех визитах [4].

Для определения концентраций ривароксабана на 14 (± 1) день применения каждого из препаратов у пациентов забирали венозную кровь в вакуумные пробирки с дикалий этилендиаминтетрауксусной кислотой в объеме 6 мл (в две пробирки по 3 мл) двукратно: через 22-24 ч после последнего приема препарата перед очередной дозой (остаточная равновесная концентрация (C_0)) и через 2-4 ч после нее (максимальная равновесная концентрация (C_{peak})). Препараты обязательно принимались во время еды. Центрифугированием выделяли плазму, которую замораживали и хранили до анализа при температуре $\leq -80 \pm 5$ °C.

Количественное определение концентрации ривароксабана в плазме крови пациентов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием на высокоэффективном жидкостном хроматографе Nexera Series (Shimadzu, Япония) и tandemном масс-спектрометре AB Sciex Triple Quad 3500 (AB Sciex, Сингапур). Обработку первичных данных проводили при помощи программного обеспечения Analyst Software (ver. 1.7.3, США). Аналитический диапазон методики составил 1-1000 нг/мл. Методика была валидирована по следующим параметрам: селективность, нижний предел количественного определения, правильность, прецизионность, матричный эффект, эффект извлечения, эффект разбавления, эффект переноса, стабильность.

На этапах приема исследуемых препаратов на 14 (± 1) день также проводился контроль вышеуказанных лабораторных показателей с двукратным определением ПТВ, остаточной и пиковой концентрации ривароксабана (дополнительно забирали образцы крови в пробирки с цитратом натрия), осмотр, физикальное обследование, сбор жалоб и анализ дневника за прошедший период с целью мониторинга клинических и лабораторных показателей для обеспечения безопасности с целью выявления НЯ.

Всего скринировано 35 пациентов с ФП, в исследование включено 30 из них. Пятеро пациентов не включены по причине невозможности соблюсти все требования по явкам и приему препаратов, в том числе в связи с показаниями к редуцированной дозе ривароксабана (клиренс креатинина по Кокрофту–Гоулту <50 мл/мин).

Включенные в исследование пациенты были рандомизированы случайным образом в две группы

со следующими последовательностями приема препаратов: Рикулатрон1 (в качестве первого препарата) с переходом на Ксарелто®2 (в качестве второго препарата) или Ксарелто®1-Рикулатрон2. Каждый препарат пациенты получали в течение 6 нед., общее время приема препаратов ривароксабана в исследовании — 12 нед.

Регистрировались и были подвергнуты анализу следующие конечные точки, связанные с эффективностью и безопасностью:

- совокупность случаев инсульта и системной эмболии за пределами центральной нервной системы;
- C_{peak} и C_0 ривароксабана;
- геморрагические осложнения, включая послепроцедурные кровоизлияния, гематомы и случаи кровоизлияний в мышцы, гематемезис, кровоточивость десен, кровотечение из прямой кишки, гематурию, кровянистые выделения из половых путей, носовые кровотечения;
- побочные эффекты, прописанные в инструкции к оригинальному препарату ривароксабана.

Были зарегистрированы следующие отклонения от протокола: неявка на 14 ± 1 день и забор крови в другие сроки.

После получения данных о концентрациях ривароксабана 1 пациент из 30 был исключен из исследования в связи с выпадающими значениями концентраций ($C_0 - C_{peak}$), вследствие нарушения схемы приема препаратов. Результаты представлены для 29 пациентов.

Статистический анализ

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии JPZ8111521319AR25ACD-W).

Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение лабораторных показателей между двумя периодами терапии проводили с использованием дисперсионного анализа с повторными измерениями (Repeated measures ANOVA).

Зависимость ПТВ от логарифма концентрации анализировали методом линейной регрессии. Статистическую значимость определяли при $p < 0,05$.

Статистическую значимость различий между C_0 и C_{peak} ривароксабана после приема дженерика и оригинального препарата оценивали исходя из представления о лог-нормальном распределении данных с помощью многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Статистическая модель дисперсионного анализа включала следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: различия между препаратами; различия между добровольцами; последовательность приема препаратов; период исследования. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации использовалась при расчете 90% доверительного интервала (ДИ) для отношений геометрических средних C_0 и C_{peak} ривароксабана после приема дженерика и оригинального препарата. Уровень значимости принимался за 5% ($p=0,05$). Вывод о фармакокинетической эквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием подхода, основанного на оценке параметрических, двусторонних 90% ДИ отношений геометрических средних значений C_0 и C_{peak} дженерического и оригинального препаратов ривароксабана. Препараты считались эквивалентными, если пределы ДИ находились в диапазоне 0,80-1,25.

Результаты

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1. В клиническом анализе крови при скрининге отмечено повышение количества тромбоцитов (до $365 \cdot 10^9/\text{л}$) у 4 пациентов, лейкоцитоз (до $13,2 \cdot 10^9/\text{л}$) — у 2 пациентов, увеличение скорости оседания эритроцитов — у 15 пациентов (максимально до 50 мм/ч). В анализе мочи у 4 определялась лейкоцитурия (от 8 до $35 \cdot 10^6/\text{л}$), у 2 — микрогематурия (до $19 \cdot 10^6/\text{л}$), у 9 — глюкозурия, у четырех 4 — бактериурия (у 1 — в сочетании с повышением лейкоцитов в моче), у 6 — слады или определяемое количество белка. Из показателей биохимического анализа крови альбумин был в пределах референсных значений у всех пациентов. Повышение <2 верхних границ нормы аспартатаминотрансферазы (53,0 и $78,5 \text{ Е/л}$) и аланинаминотрансферазы (46,1 и $78,0 \text{ Е/л}$) отмечено у 2 пациентов, общего билирубина — у 3 пациентов ($22,1\text{-}23,9 \text{ мкмоль/л}$), прямого билирубина — у 7 ($5,4\text{-}7,5 \text{ мкмоль/л}$), лактатдегидрогеназы — у 4 ($257,9\text{-}330,6 \text{ Ед/л}$), амилазы — у 1 ($114,1 \text{ Ед/л}$), щелочной фосфатазы — у 2 ($178,3$ и $258,2 \text{ Ед/л}$), общего белка — у 2 ($64,7$ и $84,8 \text{ г/л}$). У 12 пациентов уровень мочевины был выше референсных значений ($7,7\text{-}15,4 \text{ ммоль/л}$), среднее значение креатинина составило $77,9 \pm 20,4 \text{ мкмоль/л}$, среднее значение клиренса креатинина — $110,1 \pm 37,6 \text{ мл/мин}$.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов на фоне приема двух иссле-

дуемых препаратов ривароксабана представлена в табл. 2. Все средние значения лабораторных показателей у пациентов вне зависимости от последовательности приема ими препаратов не имели статистически значимых отличий для оригинального и дженерического препаратов (за исключением аспартатаминотрансферазы ($p=0,006$), диапазон значений — $12,7\text{-}37,1 \text{ Ед/л}$) и находились в пределах референсных значений (за исключением пикового ПТВ, что объясняется выраженной антикоагуляцией через 2-4 ч после приема ривароксабана, соответствующей пиковой концентрации препарата в плазме крови).

Линейный регрессионный анализ показал, что уровень концентрации является значимым предиктором значения ПТВ ($p < 0,001$). Полученное уравнение регрессии имеет вид: ПТВ = $5,73 + 3,30 \cdot \log(\text{концентрация})$. Согласно модели, увеличение концентрации на $2,72 \text{ нг/мл}$ сопровождается возрастанием ПТВ на 3,30 сек. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,771$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Полученная модель объясняет 59,4% наблюдаемой дисперсии ПТВ. Результаты демонстрируют выраженную прямую зависимость между ПТВ и концентрацией.

При проведении многофакторного дисперсионного анализа было показано отсутствие влияния периода исследования и последовательности приема препаратов на значения равновесных C_0 и C_{peak} ривароксабана (табл. 3).

90% ДИ отношений Geom C_0 и C_{peak} ривароксабана после приема Рикулатрона и Ксарелто® находился внутри диапазона 0,8-1,25 (табл. 4), что свидетельствует о фармакокинетической эквивалентности сравниваемых препаратов.

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов (n=30)

Параметр	Значение
Возраст, лет ($M \pm SD$)	$66,2 \pm 8,0$
Мужчины (n (%))	16 (53,3)
Женщины (n (%))	14 (46,7)
Пароксизмальная ФП (n (%))	21 (70,0)
Персистирующая ФП (n (%))	3 (10,0)
Постоянная ФП (n (%))	6 (20,0)
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы (Me (Q1-Q3))	3,0 (2,3-4,0)
HAS-BLED, баллы (Me (Q1-Q3))	1,0 (0,3-1,0)
Рост, см ($M \pm SD$)	$170,4 \pm 8,9$
Вес, кг ($M \pm SD$)	$96,5 \pm 22,4$
Индекс массы тела, кг/м ² ($M \pm SD$)	$33,1 \pm 6,5$
Гипертоническая болезнь (n (%))	28 (93,3)
Хроническая сердечная недостаточность (n (%))	15 (50,0)
Сахарный диабет 2 типа (n (%))	10 (33,3)
ФП — фибрилляция предсердий	

Терапевтическая эквивалентность и фармакокинетика препаратов ривароксабана
Therapeutic equivalence and pharmacokinetics of rivaroxaban drugs

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов (n=29)

Показатель, единицы измерения	Последовательность	Ксарелто®		Рикулатрон		р-значение
		M±SD	90% ДИ	M±SD	90% ДИ	
<i>Общий анализ крови</i>						
Гемоглобин, г/л	Kс-Рк*	138,0±3,1	132,8-143,2	136,4±3,2	130,9-142,0	0,639
	Рк-Кс	135,5±3,1	130,1-140,8	136,3±3,0	131,2-141,2	
Эритроциты, 10 ¹² /л	Kс-Рк	4,8±0,1	4,6-4,9	4,9±0,2	4,6-5,1	0,527
	Рк-Кс	4,7±0,2	4,4-4,9	4,6±0,1	4,5-4,8	
Гематокрит	Kс-Рк	43,1±0,9	41,6-44,7	43,5±0,9	41,9-45,0	0,251
	Рк-Кс	43,4±0,9	41,9-44,9	42,0±0,9	40,5-43,5	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	Kс-Рк	236,2±16,6	208,0-264,5	223,6±14,5	198,9-248,2	0,087
	Рк-Кс	232,3±14,1	208,5-256,2	223,9±16,0	196,6-251,2	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Kс-Рк	6,8±0,3	6,3-7,3	6,7±0,4	6,1-7,4	0,125
	Рк-Кс	6,9±0,4	6,2-7,5	6,4±0,3	5,9-6,9	
Нейтрофилы, %	Kс-Рк	62,3±1,9	59,1-65,5	62,4±2,0	59,0-65,8	0,872
	Рк-Кс	57,1±1,9	53,8-60,4	57,4±1,8	54,3-60,5	
Лимфоциты, %	Kс-Рк	28,3±1,8	25,3-31,3	28,5±2,3	24,6-32,4	0,334
	Рк-Кс	34,5±2,2	30,7-38,3	32,1±1,7	29,3-35,0	
Базофилы, %	Kс-Рк	0,4±0,0	0,3-0,5	0,5±0,1	0,4-0,6	0,282
	Рк-Кс	0,4±0,1	0,3-0,5	0,4±0,0	0,3-0,5	
Моноциты, %	Kс-Рк	7,3±0,6	6,3-8,2	7,1±0,4	6,4-7,8	0,709
	Рк-Кс	7,6±0,4	6,9-8,3	8,0±0,5	7,1-8,9	
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	Kс-Рк	3,0±1,2	1,0-5,0	1,6±0,2	1,2-2,0	0,829
	Рк-Кс	1,9±0,2	1,5-2,3	3,0±1,1	1,1-4,9	
СОЭ, мм/ч	Kс-Рк	18,9±2,8	14,1-23,6	18,4±3,0	13,2-23,5	0,990
	Рк-Кс	17,4±2,9	12,5-22,3	17,9±2,7	13,4-22,5	
<i>Общий анализ мочи</i>						
Лейкоциты, ед. в поле зрения	Kс-Рк	2,5±0,5	1,5-3,4	4,3±1,0	2,6-6,0	0,640
	Рк-Кс	3,0±1,0	1,4-4,6	1,9±0,5	1,0-2,8	
Эритроциты, ед. в поле зрения	Kс-Рк	3,8±2,1	0,2-7,3	2,2±1,1	0,2-4,1	0,416
	Рк-Кс	1,5±1,1	-0,3-3,3	0,5±1,9	-2,8-3,8	
<i>Биохимический анализ крови</i>						
Общий билирубин, мкмоль/л	Kс-Рк	12,7±1,4	10,4-15,1	13,6±1,5	11,1-16,1	0,602
	Рк-Кс	13,6±1,4	11,1-16,0	13,5±1,4	11,3-15,8	
Прямой билирубин, мкмоль/л	Kс-Рк	3,8±0,4	3,2-4,4	3,9±0,4	3,2-4,5	0,828
	Рк-Кс	4,4±0,3	3,8-4,9	4,3±0,4	3,7-5,0	
АЛТ, Ед/л	Kс-Рк	16,7±2,2	13,0-20,5	18,3±2,4	14,2-22,4	0,050
	Рк-Кс	22,4±2,32	18,5-26,4	25,8±2,1	22,1-29,4	
АСТ, Ед/л	Kс-Рк	17,9±1,6	15,2-20,5	20,8±1,6	18,1-23,5	0,006†
	Рк-Кс	22,0±1,5	19,3-24,6	24,2±1,5	21,6-26,8	
ЛДГ, Ед/л	Kс-Рк	197,8±6,9	186,1-209,5	201,8±7,8	188,4-215,1	0,276
	Рк-Кс	202,8±7,6	189,9-215,7	191,1±6,6	179,8-202,4	
ЩФ, Ед/л	Kс-Рк	89,750±10,5	71,9-107,6	81,1±10,5	63,2-99,0	0,237
	Рк-Кс	90,5±10,1	73,2-107,8	91,0±10,1	73,7-108,2	
Общий белок, г/л	Kс-Рк	71,4±0,9	69,8-72,9	71,0±1,3	68,8-73,2	0,370
	Рк-Кс	70,9±1,2	68,7-73,0	70,2±0,9	68,7-71,7	
Альбумин, г/л	Kс-Рк	46,3±0,6	45,2-47,4	45,6±0,9	44,1-47,1	0,720
	Рк-Кс	44,7±0,85	43,3-46,2	45,1±0,6	44,1-46,2	
Амилаза, Е/л	Kс-Рк	50,1±5,0	41,5-58,6	46,9±6,7	35,5-58,4	0,175
	Рк-Кс	63,0±6,5	51,9-74,0	58,5±4,9	50,2-66,7	
Креатинин, мкмоль/л	Kс-Рк	70,5±5,3	61,6-79,5	71,2±6,2	60,6-81,9	0,108
	Рк-Кс	89,1±6,0	78,8-99,3	82,5±5,1	73,8-91,2	

Окончание таблицы 2

Показатель, единицы измерения	Последовательность	Карелто®		Рикулатрон		р-значение
		M±SD	90% ДИ	M±SD	90% ДИ	
Клиренс креатинина, мл/мин.	Кс-Рк	121,2±8,6	106,5-135,9	122,1±9,8	105,4-138,9	0,164
	Рк-Кс	89,1±9,8	72,3-105,8	95,15±8,6	80,4-109,9	
Мочевина, ммоль/л	Кс-Рк	5,8±0,4	5,0-6,5	7,1±0,55	6,1-8,0	0,401
	Рк-Кс	6,6±0,6	5,7-7,6	6,8±0,4	6,0-7,5	
Коагулограмма						
ПТВ ₀ , сек.	Кс-Рк	14,8±0,6	13,7-15,8	14,5±0,5	13,6-15,5	0,692
	Рк-Кс	15,2±0,5	14,3-16,1	15,2±0,6	14,2-16,2	
ПТВ _{peak} , сек.	Кс-Рк	23,9±1,4	21,5-26,3	22,7±1,0	21,1-24,4	0,674
	Рк-Кс	23,4±0,9	21,8-25,0	25,3±1,4	23,0-27,6	

*Кс-Рк — последовательность приема Карелто® 1-Рикулатрон2, Рк-Кс — последовательность приема Рикулатрон1-Карелто® 2. † — различия статистически значимы ($p < 0,05$). ДИ — доверительный интервал, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза. ЛДГ — лактатдегидрогеназа. ЩФ — щелочная фосфатаза, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ПТВ₀ — остаточное промбиноное время, ПТВ_{peak} — максимальное промбиноное время

Таблица 3. Результаты многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) C0 и Speak ривароксабана при много-кратном дозировании

Параметр	Источник вариации	Число степеней свободы	Сумма квадратов отклонений	Средний квадрат отклонений	F	p	Гипотеза об отсутствии влияния фактора на анализируемый параметр
C_0	Препарат	1	0,114	0,113	0,490	0,489	Принимается
	Период исследования	1	0,569	0,568	2,457	0,129	Принимается
	Субъект (последовательность)	27	48,475	1,795	7,758	0,000	Отклоняется
	Последовательность	1	0,402	0,402	0,224	0,639	Принимается
	Остаточная ошибка	27	6,248	0,231			
C_{peak}	Препарат	1	0,131	0,131	1,282	0,267	Принимается
	Период исследования	1	0,014	0,014	0,140	0,711	Принимается
	Субъект (последовательность)	27	6,669	0,247	2,423	0,012	Отклоняется
	Последовательность	1	0,326	0,326	1,321	0,261	Принимается
	Остаточная ошибка	27	2,752	0,102			

Таблица 4. Анализ показателей фармакокинетики (n=29)

Параметр	Geom Рикулатрон (5 и 95 процентиль)	Geom Карелто® (5 и 95 процентиль)	Geom Рикулатрон/Geom Карелто®	
			Показатель	90% ДИ
C_0 , нг/мл	22,29 (3,78-101,76)	20,55 (5,02-82,29)	1,09	0,93-1,25
C_{peak} , нг/мл	197,04 (118,00-376,78)	179,38 (102,80-335,71)	1,10	0,99-1,21

Geom — среднее геометрическое, C_0 — остаточная равновесная концентрация, C_{peak} — максимальная равновесная концентрация

ствует о фармакокинетической эквивалентности тестируемых препаратов при их многократном дозировании в реальной клинической практике.

Инсульт или системная эмболия за пределами центральной нервной системы не зарегистрирована ни у одного пациента.

Зарегистрированы следующие конечные точки, связанные с безопасностью, являющиеся проявлениями геморрагических осложнений (клинически

проявляющиеся и выявленные по лабораторным показателям):

- кровоточивость десен — у 2 пациентов (оригинальный препарат);
- гематурия — суммарно 10 случаев у 8 пациентов. 2 пациентов имели эпизоды гематурии на всех этапах исследования (включая скрининг), наблюдаются у уролога по поводу мочекаменной болезни. Кроме того, гематурия

различной степени выявлена еще у 4 пациентов (3 случая на фоне приема дженерика и 1 на фоне приема оригинального препарата); еще у 2 пациентов возникла геморрагический цистит с эпизодом макрогематурии (прием дженерика), было применено лечение: антибиотик, уросептик, после чего явление разрешилось без отмены ривароксабана. Суммарно видимая гематурия была зарегистрирована у 5 пациентов (17,2% от общего количества пациентов). Снижения уровня гемоглобина <120 г/л не зарегистрировано ни у одного из этих пациентов. Рекомендовано дообследование по месту жительства с обязательной консультацией уролога.

Группа пациентов с геморрагическими проявлениями статистически значимо не отличалась от группы без них, в том числе по таким показателям как клиренс креатинина и возраст, за исключением уровня общего билирубина.

При оценке клинических показателей в рамках переносимости препаратов были отмечены следующие нежелательные явления, вероятно, не связанные с приемом препарата:

- 1) в группе дженерического препарата: пароксизм ФП — 1, декомпенсация хронической сердечной недостаточности — 1, диарея — 1;
- 2) в группе оригинального препарата: не зарегистрированы.

При оценке лабораторных показателей были выявлены отклонения в результатах клинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи, как в группе дженерика, так и оригинального препарата.

Из всех зарегистрированных НЯ 5 были расценены как умеренной степени тяжести (макрогематурия), остальные — легкой степени тяжести.

Связь с приемом препаратов ривароксабана расценена как вероятная в 11 случаях, в остальных — как сомнительная. Серьезных НЯ выявлено не было. Выбывших из исследования по причине НЯ пациентов не было.

Обсуждение

В настоящее время опубликованы данные о трех российских исследованиях, посвященных дженерикам ривароксабана, проводимым в различных выборках пациентов: здоровые добровольцы, пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца (запланировано) и пациенты с ФП [5-7]. Это несомненно отражает интерес врачебного сообщества и подчеркивает актуальность выполненной работы.

Настоящее исследование позволило получить данные об особенностях антикоагулантной терапии

при применении препаратов Ксарелто® и Рикулатрон в течение 1,5 мес. у 29 амбулаторных пациентов с ФП.

Конечной точкой при оценке эффективности антикоагулянтов при ФП являются кардиоэмболические события, которые в представленной работе не были зарегистрированы при приеме как Ксарелто®, так и Рикулатрона, однако для регистрации кардиоэмбологических событий у высокоприверженных пациентов, получающих показанную полнодозовую терапию ривароксабаном, требуется многотысячная выборка с очень длительным периодом наблюдения, что представляется возможным только в рамках крупных протоколированных исследований с учетом низкой частоты возникновения. Другим показателем, который общепризнано расценивают как недостаточный эффект антикоагулянтов, являются низкие остаточные концентрации. T. Moner-Banet и соавт. на основании обзора исследований предложили диапазон минимальных концентраций ривароксабана от 10 до 110 нг/мл в качестве безопасного [8]. В клинических исследованиях ривароксабана у пациентов с ФП, получавших 20 мг один раз в день, остаточная концентрация (5-95 перцентили) составила 44 (12-137) нг/мл [9]. В нашей работе средние остаточные концентрации при приеме Ксарелто® и Рикулатрона составили 20,55 (5,02-82,29) и 22,29 (3,78-101,76) нг/мл, соответственно, и статистически значимо между собой не различались. 90% ДИ отношений средних геометрических равновесных C_0 (перед приемом препарата) и C_{peak} (через 2-4 ч после приема) находился внутри интервала 0,80-1,25, что свидетельствует о фармакокинетической эквивалентности этих препаратов в дозе 20 мг при многократном дозировании в реальной клинической практике у пациентов с ФП. Важно понимать, что эти концентрации по сути являются суммарными показателями индивидуальной фармакокинетики исследуемых препаратов и при этом переходной ступенью к фармакодинамике, поскольку тесно коррелируют с антикоагулантной активностью [9].

По данным краткого описания характеристик продукта Ксарелто® при оценке корреляции концентрации ривароксабана в плазме крови и ПТВ, определенного с использованием набора Neoplastin, значение r составляет 0,98⁵. В нашей работе также была установлена тесная прямая зависимость концентрации ривароксабана и ПТВ с коэффициентом 0,77 (более низкое значение объясняется использованием другого реагента при определении ПТВ). Однако следует помнить, что из-за ограничений анализа оценка ПТВ не может быть использована для измерения уровня ривароксабана в плазме, а только для качественного подтверждения наличия или отсутствия антикоагулантного эффекта ривароксабана (при условии, что исходное ПТВ у пациента нормальное), при этом отсутствие удлинения ПТВ не обязательно означает низкий уровень ривароксабана в плазме, однако мо-

⁵ Общая характеристика препарата. Ксарелто® ЛП-№(005279)-(РГ-РУ) от 16.08.2024. (Electronic resource.) URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/6800e3cc30dcf8ba7fd48f51>

жет указывать на то, что клинически значимый остаточный антикоагулянтный эффект ривароксабана маловероятен [10].

Сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий в лабораторных показателях пациентов на фоне приема исследуемых препаратов (за исключением аспартатаминотрансферазы, средние значения которой находятся в референсных значениях в обоих случаях).

Геморрагические проявления были зафиксированы у трети пациентов, из них видимая гематурия (со слов больного и/или по результатам лабораторных анализов) — у 17,2% пациентов, что сопоставимо с опубликованными данными других исследований. Так, частота регистрации клинически значимой гематурии, указанная в научных статьях, колебалась от 7,2 до 54,4% в зависимости от особенностей исследуемых групп и методологии работ [11-13]. Важен тот факт, что видимая гематурия в целом на фоне приема пероральных антикоагулянтов составляет 26,7% (подавляющее большинство пациентов принимали варфарин). Выявленные случаи гематурии могут быть связаны с недиагностированными ранее заболеваниями мочеполовой системы и требуют дообследования пациентов. В нашей работе во всех случаях отмечены ривароксабана не потребовалось. Тактика ведения таких пациентов до настоящего времени остается сложным междисциплинарным вопросом, поскольку решить урологическую проблему для прекращения гематурии на фоне приема антикоагулянтов не всегда представляется возможным.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений:

1. Относительно небольшая выборка пациентов.
2. Период наблюдения ограничен 3 мес.
3. Невозможность многократного забора крови в течение суток для построения полноценной фармакокинетической кривой концентрации

ривароксабана; возможное смещение времени забора крови относительно пика концентрации; возможный забор крови в диапазоне 22-24 ч ближе к 24 ч.

4. Отсутствие технической возможности оценки ПТВ набором Neoplastin.

Заключение

Сравнительное исследование двух таблетированных препаратов ривароксабана в дозе 20 мг, зарегистрированных на территории РФ: Рикулатрона («Гедеон Рихтер» ОАО, Венгрия) и Ксарелто®, («Байер Фарма» АГ, Германия), показало отсутствие кардиоэмболических событий у пациентов с неклапанной ФП за период проведенного клинического наблюдения. Нежелательные явления, зарегистрированные за время исследования, во всех случаях не потребовали отмены изучаемых препаратов и были вероятно связаны с приемом препаратов в 11 случаях. Наблюдалась выраженная прямая зависимость между ПТВ и концентрацией ривароксабана в плазме крови, при этом оба изучаемых препарата вызывали изменения ПТВ без статистически значимой разницы.

При многократном дозировании исследуемые дженерический и оригинальный препараты ривароксабана в дозе 20 мг у больных ФП проявили сходный фармакокинетический профиль.

Результаты исследования показали возможность эффективного применения Рикулатрона в дозе 20 мг у больных с неклапанной ФП, что может позволить увеличить доступность качественной антикоагулянтной терапии для этой категории населения РФ.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. 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.
2. Kubitz D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(4):412-21. DOI:10.1016/j.cpt.2005.06.011.
3. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(1):61-75. DOI:10.1038/nrd3185.
4. Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. on behalf of the Working group and Committee of experts. The first Russian consensus on the quantitative assessment of the adherence to treatment. *Medical News of North Caucasus.* 2019;14(3):424-34. (In Russ.) [Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;14(3):424-34]. DOI:10.14300/mnnc.2019.14104.
5. Sotnikov IE, Kasatkina IS, Muratov KM. Study of the comparative kinetics of solubility, pharmacokinetics, and bioequivalence of the drug Kruoksaban (INN rivaroxaban), film-coated tablets (produced by Ozone, Russia), to a registered analogue drug in healthy volunteers. *Russian Medical Inquiry. Medicinskoe obozrenie.* 2025;9(1):25-34. (In Russ.) [Сотников И.Е., Касаткина И.С., Муратов К.М. Исследование сравнительной кинетики растворимости, фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Круоксабан (ИНН ривароксабан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (производства ООО «Озон», Россия), зарегистрированному аналогу у здоровых добровольцев. РМЖ. Медицинское обозрение. 2025;9(1):25-34]. DOI:10.32364/2587-6821-2025-9-1-4.
6. Lomakin NV, Tkach IYu, Shirokov EA. Comparative clinical and laboratory study of rivaroxaban and its generic forms in patients with stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(2):6286. (In Russ.) [Ломакин Н.В., Ткач И.Ю., Широков Е.А. Сравнительное клинико-лабораторное исследование ривароксабана и его воспроизведенных форм у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2025;30(2):6286]. DOI:10.15829/1560-4071-2025-6286. EDN: TEWITO.
7. Vertkin AL, Knorring GYU, Rodyukova IS, et al. Study of the equivalence of the reproduced drug rivaroxaban Zynacoren in vitro and in vivo. *Ehffektivnaya farmakoterapiya.* 2024;20(51):8-18. (In Russ.) [Верткин А.Л., Кнорринг Г.Ю., Родюкова И.С. и др. Исследование эквивалентности воспроизведенного препарата ривароксабана Зинакорен in vitro и in vivo. Эффективная фармакотерапия. 2024;20(51):8-18]. DOI:10.33978/2307-3586-2024-20-51-8-18.

8. Moner-Banet T, Alberio L, Bart PA. Does One Dose Really Fit All? On the Monitoring of Direct Oral Anticoagulants: A Review of the Literature. *Hamostaseologie.* 2020;40(2):184-200. DOI:10.1055/a-1113-0655.
9. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(1):1-16. DOI:10.1007/s40262-013-0100-7.
10. Lindhoff-Last E, Ansell J, Spiro T, Samama MM. Laboratory testing of rivaroxaban in routine clinical practice: when, how, and which assays. *Ann Med.* 2013;45(5-6):423-9. DOI:10.3109/07853890.2013.801274.
11. Bhatt NR, Davis NF, Nolan WJ, et al. Incidence of Visible Hematuria Among Antithrombotic Agents: A Systematic Review of Over 175,000 Patients. *Urology.* 2018;114:27-32. DOI:10.1016/j.urology.2017.11.023.
12. Kropacheva ES, Krivosheeva EN, Panchenko EP. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: from research to real practice (based on REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy-2 (REGATA)). *Atherothrombosis.* 2021;(1):68-88. (In Russ.) [Кропачева Е.С., Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П. Эффективность и безопасность ривароксабана у больных неклапанной фибрillationей предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра REGATA-2). Атеротромбоз. 2021;11(1):68-88]. DOI:10.21518/2307-1109-2021-1-68-88.
13. Chernyaeva MS, Rozhkova MA, Kondrakhin AP, et al. Frequency and Structure of Clinically Relevant Non-Major Bleeding During Direct Oral Anticoagulants in Patients Over 80 Years Old with Non-Valvular Atrial Fibrillation. Effective pharmacotherapy. 2024;20(26):28-38. (In Russ.) [Черняева М.С., Рожкова М.А., Кондрахин А.П. и др. Частота встречаемости и структура клинически значимых небольших кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрillationей предсердий. Эффективная фармакотерапия. 2024;20(26):28-38]. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-26-28-38.

Сведения об Авторах/About the Authors

Правкина Екатерина Алексеевна [Ekaterina A. Pravkina]
eLibrary SPIN 5754-5210, ORCID 0000-0001-7114-435X
Переверзева Кристина Геннадьевна [Kristina G. Pereverzeva]
eLibrary SPIN 4995-1465, ORCID 0000-0001-6141-8994
Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]
eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791
Мыльников Павел Юрьевич [Pavel Yu. Mylnikov]
eLibrary SPIN 8503-3082, ORCID 0000-0001-7829-2494

Чеканова Екатерина Геннадьевна [Ekaterina G. Chekanova]

ORCID 0009-0006-0329-6275

Дегтярева Татьяна Сергеевна [Tatiana S. Degtiareva]

eLibrary SPIN 7246-4214, ORCID 0009-0004-9465-1441

Шулькин Алексей Владимирович [Aleksey V. Shchulkin]

eLibrary SPIN 2754-1702, ORCID 0000-0003-1688-0017