ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РИВАРОКСАБАНА С АМИОДАРОНОМ, ВЕРАПАМИЛОМ И ДИЛТИАЗЕМОМ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: TERRA INCOGNITA

С.Н. Бельдиев*

Тверской государственный медицинский университет. 170100, Тверь, ул. Советская, 4

В настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации по применению ривароксабана совместно с амиодароном, верапамилом или дилтиаземом у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) < 80 мл/мин. По мнению ряда исследователей при почечной недостаточности амиодарон, верапамил и дилтиазем способствуют существенному повышению плазменной концентрации ривароксабана, что сопровождается увеличением риска кровотечений. Согласно предварительным расчетам представляется целесообразным при совместном приеме с данными препаратами снижать дозу ривароксабана до 15 мг/сут у пациентов с КлКр 50–79 мл/мин и до 10 мг/сут у пациентов с КлКр < 50 мл/мин.

Ключевые слова: ривароксабан, амиодарон, верапамил, дилтиазем, лекарственное взаимодействие, фибрилляция предсердий.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):101–105

Interaction of rivaroxaban with amiodarone, verapamil and diltiazem in patients with atrial fibrillation: terra incognita

S.N. Bel'diev*

Tver State Medical University. Sovetskaja ul. 4, Tver, 170100 Russia

Currently there are no generally accepted guidelines for the use of rivaroxaban together with amiodarone, verapamil or diltiazem in patients with creatinine clearance (CrCl) < 80 ml/min. Some researchers suggest that in renal failure amiodarone, verapamil and diltiazem contribute to a significant increase in plasma concentrations of rivaroxaban that is accompanied by increased risk of bleeding. According to preliminary calculations, it seems rational to reduce the dose of rivaroxaban when co-administered with these drugs: to 15 mg/day in patients with CrCl 50–79 ml/min and to 10 mg/day in patients with CrCl < 50 ml/min.

Keywords: rivaroxaban, amiodarone, verapamil, diltiazem, drug-drug interactions, atrial fibrillation.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):101–105

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sbeldiev@yandex.ru

В последние годы в России ривароксабан все чаще назначается больным с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) с целью снижения риска инсульта и системных эмболий [1, 2]. Поскольку такие больные нередко принимают амиодарон, а в части случаев – верапамил или дилтиазем, практическому врачу важно знать, какое влияние оказывают эти препараты на антикоагулянтную эффективность ривароксабана, и требуется ли в данной ситуации коррекция его дозы. Ведь, как известно, значительная часть всосавшегося в желудочно-кишечном тракте ривароксабана выводится из организма с помощью печеночного изофермента CYP3A4 и почечного белка-переносчика Р-гликопротеина (Р-гр) [3]. Амиодарон считается слабым ингибитором CYP3A4, а верапамил и дилтиазем – умеренными ингибиторами CYP3A4 [4]. Кроме того, все три препарата ингибируют Р-гр [4]. Причем, по мнению ряда исследователей, амиодарон и верапамил относятся к сильным ингибиторам Р-гр [5]. Естественно ожидать, что любой из трех препаратов при совместном приеме с ривароксабаном в той или иной степени замедлит выведение последнего, в результате чего концентрация ривароксабана в плазме крови возрастет. Насколько выражен ожидаемый прирост и имеет ли он клиническое значение? Сравнительный анализ инструкций к ривароксабану, а также клинических рекомендаций и пуб-

ликаций, в которых обсуждаются лекарственные взаимодействия ривароксабана, показывает, что в настоящее время в России, странах Европы и в США ответ на поставленный вопрос формулируется по-разному.

Россия: взаимодействие клинически незначимо

Согласно действующей в России инструкции по применению ривароксабана [6], не рекомендуется его совместный прием с сильными ингибиторами CYP3A4 и Р-гр, такими как азоловые противогрибковые препараты (например, кетоконазол) и ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир). Эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (area under curve – AUC) до клинически значимых величин (кетоконазол – в 2,6 раза, ритонавир – в 2,5 раза), что может привести к повышенному риску кровотечений. Не рекомендуется также одновременный прием ривароксабана с дронедазоном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении [6].

Кроме того, в соответствии с российской инструкцией, ривароксабан следует с осторожностью применять при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина [КлКр] 30–49 мл/мин), одновременно получающих препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. К таким препаратам, наряду с кетоконазолом, ритонавиром и дронедазоном, отнесены также кларитромицин, эритромицин и флуконазол, повышающие AUC ривароксабана в 1,5, в 1,3 и в 1,4 раза, соответственно [6].

Сведения об авторе:

Бельдиев Сергей Николаевич – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ТГМУ

Амиодарон, верапамил и дилтиазем в инструкции не упоминаются, в результате чего может сложиться впечатление, что они не принадлежат к препаратам, повышающим концентрацию ривароксабана в плазме крови. Это тем более вероятно еще и потому, что в отечественных публикациях порой утверждается, что амиодарон, верапамил и дилтиазем не повышают, а напротив, снижают плазменную концентрацию ривароксабана [7].

В отличие от инструкции, в российских рекомендациях по диагностике и лечению ФП амиодарон, верапамил и дилтиазем включены в перечень препаратов, взаимодействующих с ривароксабаном [8, 9]. Так, в таблице «Лекарственные взаимодействия и выбор дозы новых пероральных антикоагулянтов (НОАК)» указано, что у пациентов, принимающих любой из этих трех препаратов, ривароксабан необходимо «использовать с осторожностью при КлКр 15-50 мл/мин». Вместе с тем, тут же отмечается, что амиодарон, верапамил и дилтиазем оказывают на ривароксабан «минимальный эффект», а из примечания к таблице следует, что при сочетании с данными препаратами изменение дозы ривароксабана не требуется [8, 9]. В итоге остается неясным, почему ривароксабан необходимо использовать с осторожностью, если эффект взаимодействия «минимальный». Примечательно, что в европейском руководстве по применению НОАК при ФП [10], из которого заимствована таблица, эффект взаимодействия охарактеризован несколько иначе (см. далее), так что рекомендация соблюдать осторожность воспринимается как достаточно обоснованная. Примечательно также, что авторы ряда отечественных публикаций, ссылаясь на европейское руководство, подчеркивают отсутствие у ривароксабана существенного взаимодействия с амиодароном, верапамилем и дилтиаземом, но при этом опускают фразу «использовать с осторожностью при КлКр 15-50 мл/мин» [11, 12]. В результате читатель остается в неведении о том, что совместный прием ривароксабана с данными препаратами может представлять риск для пациентов с нарушенной функцией почек.

Европа: совместный прием требует осторожности

Инструкция к ривароксабану, размещенная на сайте ЕМА (European Medicines Agency) [13], практически не отличается от российской инструкции в плане описания лекарственных взаимодействий. В европейской инструкции, как и в российской, амиодарон, верапамил и дилтиазем не упоминаются, и отсутствуют указания на то, что у пациентов с почечной недостаточностью сочетание ривароксабана с данными препаратами требует осторожности.

Вместе с тем, соответствующая информация представлена в европейском руководстве по применению

НОАК при ФП, опубликованном впервые в 2013 г. [10] и обновленном в 2015 г. [14]. Именно из первого издания данного руководства взята таблица лекарственных взаимодействий НОАК, включенная в российские рекомендации по диагностике и лечению ФП. Обращает внимание, что в европейской таблице для характеристики эффекта, который оказывают на АУС ривароксабана амиодарон, верапамил и дилтиазем, использовано прилагательное «minor» [10], которое означает «меньший (по величине, по важности и т.п.)» [15], а не «минимальный», как переведено в российских рекомендациях по ФП. Из раздела европейского руководства, в котором описаны лекарственные взаимодействия НОАК, следует, что речь идет о менее выраженном эффекте по сравнению с другими препаратами, а отнюдь не о «минимальном». Причем подчеркивается, что величина этого эффекта неизвестна, так как соответствующие исследования не проводились. Отсутствие точных сведений о взаимодействии ривароксабана с амиодароном, верапамилем и дилтиаземом обозначено в европейской таблице штриховкой ячеек с комментариями в примечании [10]. В российской таблице штриховка и комментарии отсутствуют [8, 9], что создает обманчивое впечатление, будто «минимальный» эффект – не теоретическое предположение, а установленный в исследованиях факт.

То, что эффект взаимодействия вряд ли можно считать минимальным, продемонстрировано в работе B.A. Steinberg et al., опубликованной в 2014 г. [16], год спустя после выхода в свет российских рекомендаций и первого издания европейского руководства. В работе проанализированы клинические исходы у включенных в исследование ROCKET-AF пациентов с ФП, которые, наряду с пероральным антикоагулянтом (ривароксабаном или варфарином), принимали амиодарон. Как было продемонстрировано еще в 2011 г. [17], в целом у больных, принимавших участие в исследовании ROCKET-AF, прием ривароксабана сопровождался снижением риска инсульта и системных эмболий на 21% по сравнению с приемом варфарина. При этом частота больших кровотечений в группе ривароксабана была лишь на 4% выше, чем в группе варфарина (различия по частоте кровотечений статистически незначимы) [17]. Вместе с тем B.A. Steinberg et al. установили, что в подгруппе пациентов, получавших ривароксабан вместе с амиодароном, частота инсультов и эмболий была в 1,7 раза выше, а больших кровотечений – в 2,2 раза выше, чем в подгруппе пациентов, которые вместе с амиодароном получали варфарин [16]. Из-за сравнительно малого числа неблагоприятных исходов в обеих подгруппах обнаруженные различия оказались статистически незначимыми. Тем не менее, учитывая выявленную неблагоприятную тенденцию, авторы работы пришли к заключению, что у пациентов, принимаю-

щих ривароксабан, влияние амиодарона на клинические исходы требует дальнейшего изучения [16].

Результаты этой работы учтены в обновленном (2015 г.) издании европейского руководства по применению НОАК при ФП [14]. В нем, как и прежде, в ячейках таблицы, отражающих воздействие, которое оказывают на AUC ривароксабана амиодарон, верапамил и дилтиазем, написано «меньший (minor) эффект» и вслед за этим в скобках – «использовать с осторожностью при КлКр 15-50 мл/мин». Как и прежде, ячейки верапамила и дилтиазема заштрихованы, что указывает на отсутствие клинических и фармакокинетических данных о величине эффекта. Однако ячейка амиодарона теперь не заштрихована и, кроме того, окрашена в желтый цвет, т.е. так же, как ячейки кларитромицина, эритромицина и флуконазола. Желтый цвет означает, что необходимо снизить дозу ривароксабана с 20 мг/сут до 15 мг/сут, а то и вообще отказаться от назначения ривароксабана, если, помимо приема амиодарона, присутствует хотя бы еще одно «желтое» взаимодействие (лекарственный препарат или иной фактор, повышающий риск кровотечений) [14].

Такой подход существенно расширяет круг больных, которым ривароксабан при одновременном приеме амиодарона не может быть назначен в дозе 20 мг/сут. Например, теперь в данную категорию, наряду с пациентами с КлКр 15-49 мл/мин, попадают все пациенты в возрасте ≥ 75 лет и пациенты любого возраста с массой тела ≤ 60 кг [14]. По сути, из этого следует, что дозу ривароксабана при совместном приеме с амиодароном необходимо корректировать уже при КлКр 50-80 мл/мин, так как у большинства больных в возрасте ≥ 75 лет или с массой тела ≤ 60 кг величина КлКр не превышает 80 мл/мин.

Таким образом, в обновленном издании европейского руководства по применению НОАК при ФП амиодарон, несмотря на слова о меньшем эффекте, фактически приравнен по предполагаемому эффекту воздействия на ривароксабан к таким препаратам, как кларитромицин, эритромицин и флуконазол.

США: совместного приема следует избегать

В отличие от российской и европейской инструкций к ривароксабану американская инструкция уже с момента регистрации ривароксабана в США (2011 г.) содержала предупреждение о потенциальной опасности его сочетания с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом у пациентов с нарушенной функцией почек. Причем все три препарата рассматривались как не менее опасные, чем, например, эритромицин [18]. Обращает внимание, что предупреждение было сформулировано более категорично и охватывало более широкий круг больных, чем в российской и европейской

инструкциях. В частности, в американской инструкции подчеркивалось, что у пациентов с КлКр < 80 мл/мин амиодарон, верапамил, дилтиазем и эритромицин могут значительно повышать экспозицию ривароксабана, соответственно, и риск кровотечений, поэтому применение ривароксабана вместе с данными препаратами допустимо только в ситуации, когда потенциальная выгода оправдывает потенциальный риск [18].

Основанием для столь существенных ограничений стали расчеты, выполненные экспертами FDA (Food and Drug Administration) в период рассмотрения заявки на регистрацию ривароксабана [19]. Согласно этим расчетам у пациентов в возрасте 55-65 лет с почечной недостаточностью, получающих ривароксабан вместе с эритромицином, AUC ривароксабана должна увеличиваться при КлКр 50-79 мл/мин в 1,9 раза, а при КлКр 30-49 мл/мин – в 2,2 раза по сравнению с лицами того же возраста с нормальной функцией почек (КлКр ≥ 80 мл/мин), которые принимают только ривароксабан (без эритромицина). Двукратное увеличение AUC ривароксабана приведет, по оценкам экспертов FDA, к повышению риска кровотечений в 1,5 раза [19]. Примерно таких же последствий можно ожидать при сочетании ривароксабана с верапамилом и дилтиаземом (которые, подобно эритромицину, ингибируют Р-гр и умеренно ингибируют CYP3A4), а возможно, и при сочетании ривароксабана с амиодароном (который тоже ингибирует Р-гр, но, в отличие от эритромицина, слабо ингибирует CYP3A4). Следовательно, заключают эксперты FDA, у пациентов с КлКр < 80 мл/мин прием ривароксабана в полной дозе совместно с данными препаратами в большинстве случаев представляется неоправданно рискованным [19].

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования с участием около 30 добровольцев (средний возраст – 63 года), в котором расчеты экспертов FDA были подвергнуты экспериментальной проверке [20]. Оказалось, что влияние, которое оказывает эритромицин на AUC ривароксабана при почечной недостаточности, несколько ниже расчетного. По сравнению с лицами с нормальной функцией почек (КлКр ≥ 80 мл/мин), получавшими только ривароксабан, у лиц с нарушенной функцией почек совместный прием ривароксабана и эритромицина приводил к увеличению AUC ривароксабана при КлКр 50-79 мл/мин в 1,8 раза и при КлКр 30-49 мл/мин – в 2,0 раза. Авторы исследования приходят к выводу, что похожих результатов следует ожидать при одновременном приеме ривароксабана с другими препаратами, ингибирующими Р-гр и умеренно ингибирующими CYP3A4 [20].

С учетом результатов этого исследования по решению FDA с 2014 г. в инструкцию к ривароксабану внесены коррективы. В настоящее время в инструкции подчеркивается, что ривароксабан не должен использо-

ваться у пациентов с КлКр < 80 мл/мин, принимающих препараты, которые ингибируют Р-gp и умеренно ингибируют CYP3A4 (например, верапамил, дилтиазем, эритромицин), за исключением случаев, когда потенциальные выгоды оправдывают потенциальный риск [21]. Амiodарон из этого перечня удален, так как не относится к умеренным ингибиторам CYP3A4. Более того, никаких иных предостережений относительно сочетания амiodарона с ривароксабаном (например, при КлКр < 50 мл/мин) в нынешней американской инструкции не появилось. Это выглядит весьма неожиданно, особенно на фоне того, что в европейском руководстве по применению НОАК при ФП требования к сочетанию амiodарона с ривароксабаном в настоящее время стали более строгими, чем ранее.

Несколько неожиданным и непоследовательным представляется также решение FDA сохранить в инструкции к ривароксабану жесткие ограничения на его совместный прием с верапамилом, дилтиаземом и эритромицином. Например, в американской инструкции к апиксабану, который аналогичен ривароксабану по механизму действия и близок к нему по фармакокинетическим характеристикам, нет столь же жестких ограничений на сочетание апиксабана с сильным ингибитором CYP3A4 и Р-gp кетоконазолом. Последний увеличивает AUC апиксабана в 2,0 раза и, исходя из этого, эксперты FDA включили в инструкцию к апиксабану рекомендацию снижать его дозу вдвое (с 5 мг дважды в день до 2,5 мг дважды в день) при совместном приеме с кетоконазолом или с другими сильными ингибиторами CYP3A4 и Р-gp [22]. Исходя из аналогичных соображений, в инструкцию к ривароксабану можно было бы включить рекомендации по коррекции его дозы у пациентов с КлКр < 80 мл/мин, принимающих одновременно эритромицин или другие умеренные ингибиторы CYP3A4 и Р-gp (верапамил, дилтиазем). Поскольку эритромицин при КлКр < 50 мл/мин увеличивает AUC ривароксабана в 2,0 раза, можно было бы рекомендовать снижение дозы ривароксабана до 10 мг/сут, т.е. в 2 раза, по сравнению со стандартной дозой для лиц с нормальной функцией почек (20 мг/сут). При КлКр 50-79 мл/мин (при котором эритромицин увеличивает AUC ривароксабана в среднем в 1,8 раза) можно было бы рассмотреть снижение дозы риварок-

сабана до 10 или 15 мг/сут в зависимости от того, насколько величина КлКр близка к нижней (50 мл/мин) или к верхней (79 мл/мин) границе диапазона.

Не исключено, что примерно такое же уменьшение дозы ривароксабана (до 10 мг/сут при КлКр < 50 мл/мин и до 15 мг/сут при КлКр 50-79 мл/мин) целесообразно и у пациентов, принимающих амiodарон. Однако для разработки оптимальной тактики дозирования ривароксабана при его совместном приеме с амiodароном, верапамилом и дилтиаземом необходимы дополнительные исследования.

Заключение

В настоящее время проблема лекарственных взаимодействий ривароксабана с амiodароном, верапамилом и дилтиаземом остается недостаточно изученной. Практическому врачу в России может быть неизвестно о самом существовании проблемы, так как отечественная инструкция к ривароксабану, а также клинические рекомендации и журнальные публикации, в которых обсуждаются лекарственные взаимодействия препарата, недостаточно информативны в данном отношении. Результаты ряда исследований дают основание полагать, что у пациентов с нарушенной функцией почек совместный прием ривароксабана с амiodароном, верапамилом или дилтиаземом сопровождается клинически значимым повышением концентрации ривароксабана в плазме крови, что может способствовать развитию кровотечений. В этой связи представляется целесообразным включить в инструкцию к ривароксабану и в клинические рекомендации по фибрилляции предсердий предупреждение о потенциальной опасности сочетания ривароксабана в полной дозе с амiodароном, верапамилом и дилтиаземом у пациентов с нарушенной функцией почек. По-видимому, при совместном приеме с данными препаратами дозу ривароксабана целесообразно снижать до 15 мг/сут у пациентов с КлКр 50-79 мл/мин и до 10 мг/сут у пациентов с КлКр < 50 мл/мин, что требует уточнения в дальнейших исследованиях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A., et al. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Rational Pharmacother Cardiol* 2015;11(2):116-23. In Russian (Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. и др. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(2):209-16).
2. Koroleva L.Y., Kolesnichenko I.V., Nosov V.P., et al. Prevention of thromboembolic complications in atrial fibrillation – rat poison or new oral anticoagulants: do we have a choice, and should we be afraid to make it? First clinical experience with rivaroxaban in Nizhny Novgorod. *Rational Pharmacother Cardiol* 2014;10(1):303-6. In Russian (Королева Л.Ю., Колесниченко И.В., Носов В.П. и др. Профилактика тромбоемболических осложнений при фибрилляции предсердий – крысиный яд или новые пероральные антикоагулянты: есть ли у нас выбор, и стоит ли бояться его сделать? Первый клинический опыт применения ривароксана в Нижнем Новгороде. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):303-6).
3. Mueck W., Stampfuss J., Kubitz D., Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(1):1-16.
4. Food and Drug Administration. Draft guidance for industry. Drug interaction studies – study design, data analysis and implications for dosing and labeling. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>. Accessed by January 10, 2016.
5. Shulkin A.V., Yakusheva E.N., Popova N.M. The role of P-glycoprotein in rational pharmacotherapy in cardiology. *Rational Pharmacother Cardiol* 2013;9(6):701-7. In Russian (Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль гликопротеина-P в рациональной фармакотерапии в кардиологии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(6):701-7).
6. The State Register of Medical Products. Xarelto (rivaroxaban) prescribing information. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1310712&t=. Accessed by January 14, 2016. In Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто (ривароксбан). Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1310712&t=. Дата доступа: 14.01.2016).
7. Rumyantsev A.A., Pokataev I.A., Kozlov T.V., Rumyantsev N.A. The problem of the use of new oral anticoagulants in cancer patients receiving chemotherapy. *Rational Pharmacother Cardiol* 2014;10(6):634-639. In Russian (Румянцев А.А., Покатаев И.А., Козлова Т.В., Румянцев Н.А. Проблема использования новых пероральных антикоагулянтов у онкологических пациентов, получающих химиотерапию. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(6):634-639).
8. National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by January 13, 2016. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Дата доступа: 13.01.2016).
9. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian recommendations. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2013;4(102):suppl 3:1-45. In Russian (Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Российские рекомендации. Российский Кардиологический Журнал 2013;4(102) приложение 3:1-45).
10. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15(5):625-51.
11. Javelov I.S. Practical features of rivaroxaban use for the prevention of cardioembolic complications in non-valvular atrial fibrillation. *Trudnyj pacient* 2014;12(10):16-22. In Russian (Явелов И.С. Практические особенности использования ривароксана для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий. Трудный пациент 2014;12(10):16-22).
12. Shubik Ju.V. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii* 2014;75:50-75. In Russian (Шубик Ю.В. Анти тромботическая терапия при фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2014;75:50-75).
13. European Medicines Agency. Xarelto: EPAR – Product Information. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed by January 14, 2016.
14. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17(10):1467-507.
15. Webster's English dictionary, 2012: Meaning of MINOR in English. Available at: <http://slovar-vocab.com/english/websters-vocab/minor-8348917.html>. Accessed by January 18, 2016.
16. Steinberg B.A., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al. Use and outcomes of anti-arrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation: results from the ROCKET AF trial. *Heart Rhythm* 2014;11(6):925-32.
17. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
18. Food and Drug Administration. Xarelto (rivaroxaban): full prescribing information. Issued: July 2011. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022406s000lbl.pdf. Accessed by January 06, 2016.
19. Food and Drug Administration. Xarelto (rivaroxaban): clinical pharmacology & biopharmaceutical review(s). December 30, 2010. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022406Orig1s000ClinPharmR.pdf. Accessed by January 06, 2016.
20. Moore K.T., Vaidyanathan S., Natarajan J. et al. An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function. *J Clin Pharmacol* 2014;54(12):1407-20.
21. Food and Drug Administration. Xarelto (rivaroxaban): full prescribing information. Revised: 9/2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/202439s015lbl.pdf. Accessed by January 05, 2016.
22. Bel'diev S.N. Practical aspects of apixaban use in clinical practice: continuing the theme. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015;11(5):543-47. In Russian (Бельдиев С.Н. Практические аспекты применения аписабана в клинической практике: продолжение темы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(5):543-47).

Поступила: 02.02.2016

Принята в печать: 05.02.2016