

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АПИКСАБАНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПРОДОЛЖЕНИЕ ТЕМЫ

С.Н. Бельдиев*

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

В настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации по применению апиксабана совместно с ингибиторами CYP3A4 и/или P-гликопротеина (P-gp). Анализ данных клинических и фармакологических исследований позволяет предположить, что при одновременном приеме с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp, такими как противогрибковые препараты азолового ряда, ингибиторы ВИЧ-протеазы и кларитромицин, доза апиксабана должна быть снижена до 2,5 мг 2 р/д. Однако у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) <30 мл/мин комбинации апиксабана с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp предпочтительнее избегать. Согласно предварительным расчетам, коррекция дозы апиксабана также может быть целесообразна у пациентов с КлКр <70-80 мл/мин, получающих менее сильные ингибиторы CYP3A4 и/или P-gp, такие как дилтиазем, напроксен, верапамил, амиодарон и хинидин.

Ключевые слова: апиксабан, клиническая фармакология, лекарственное взаимодействие.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(5):543-547

Practical aspects of apixaban use in clinical practice: continuing the theme

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 apixaban together with CYP3A4 and/or P-glycoprotein (P-gp) inhibitors. Analysis of clinical and pharmacological studies suggests that apixaban dose should be reduced to 2.5 mg twice daily when co-administered with a strong CYP3A4 and P-gp inhibitors, such as azole antimicrobials, HIV protease inhibitors and clarithromycin. However, it is preferred to avoid apixaban combination with strong CYP3A4 and P-gp inhibitors in patients with a creatinine clearance (CrCl) <30 mL/min. According to preliminary calculations, apixaban dose should also be adjusted in patients with CrCl <70-80 ml/min, receiving less potent inhibitors of CYP3A4 and/or P-gp, such as diltiazem, naproxen, verapamil, amiodarone and quinidine.

Key words: apixaban, clinical pharmacology, drug-drug interactions.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):543-547

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

Введение

Во втором номере журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» за 2015 г. опубликована статья Д.А. Сычева и соавт. «Практические аспекты применения апиксабана в клинической практике: взгляд клинического фармаколога» [1]. В разделе, посвященном лекарственному взаимодействию апиксабана, обращает на себя внимание следующий фрагмент: «Метаболизм апиксабана осуществляется, главным образом, изоферментом цитохрома P-450 (CYP3A4). Кроме того, апиксабан является субстратом так называемых эффлюксных («выкачивающих» из клетки) транспортных белков P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). В связи с этим применение апиксабана противопоказано у пациентов, которые одновременно получают сильные ингибиторы CYP3A4 и P-gp, такие как противогрибковые препараты азолового ряда (кетоназол, итраконазол, вориконазол) и ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир) из-за опасности развития чрезмерного антикоагулянтного действия и повышения риска кровотечений. При применении апиксабана вместе с менее сильными ингибиторами CYP3A4 и/или P-gp, такими как дилтиазем, напроксен, амиодарон, верапамил, кла-

ритромицин или хинидин коррекция дозы апиксабана не требуется» [1].

Данные о лекарственном взаимодействии апиксабана

Все процитированные положения подкреплены ссылками на один литературный источник – информацию о препарате Eliquis (apixaban), размещенную на сайте представительства компании Bristol-Myers Squibb (BMS) в Австралии [2]. В то же время, в инструкции по применению апиксабана, одобренной экспертами Food and Drug Administration (FDA) и размещенной на головном сайте BMS в США [3], информация о лекарственном взаимодействии апиксабана несколько иная. В частности, подчеркивается, что совместного применения апиксабана с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp следует избегать в том случае, когда пациент принимает апиксабан по 2,5 мг 2 р/д. Если пациент принимает апиксабан по 5 мг или по 10 мг 2 р/д, то совместный прием апиксабана с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp допускается, но дозу апиксабана следует снизить на 50% – до 2,5 мг и 5 мг 2 р/д, соответственно. Еще одно отличие американской инструкции от австралийской состоит в том, что кларитромицин включен в перечень сильных ингибиторов CYP3A4 и P-gp. Соответственно, правила коррекции дозы апиксабана распространяются не только на противогрибковые препараты азолового ряда и ингибиторы ВИЧ-протеа-

Сведения об авторе:

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

зы, но и на кларитромицин. Дилтиазем и напроксен в американской инструкции рассматриваются как не требующие коррекции дозы апиксабана. Амiodарон, верапамил и хинидин – не упоминаются [3].

На сайте представительства BMS в России инструкция по применению апиксабана отсутствует, но ее можно отыскать в Государственном реестре лекарственных средств [4]. В российской инструкции, в отличие от австралийской, совместный прием апиксабана с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гр, такими как азоловые противогрибковые средства и ингибиторы ВИЧ-протеазы, считается вполне допустимым, хотя и требующим осторожности. При этом не уточняется, что такое «осторожность», более того, подчеркивается, что «коррекция дозы апиксабана при его комбинации с кетоконазолом не требуется» [4]. К числу не требующих коррекции дозы апиксабана отнесены также пять препаратов из австралийского списка менее сильных ингибиторов CYP3A4 и/или P-гр: дилтиазем, напроксен, амiodарон, верапамил и хинидин. Кларитромицин в российской инструкции не упоминается [4].

Не упоминается кларитромицин и в описании апиксабана, утвержденном экспертами Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) [5]. Зато в отношении остальных препаратов в Европе одобрен такой же подход, как и в Австралии: не использовать апиксабан совместно с противогрибковыми азолами или ингибиторами ВИЧ-протеазы и не корректировать дозу апиксабана при его одновременном приеме с дилтиаземом, напроксеном, амiodароном, верапамилом или хинидином [5].

Приведенные примеры показывают, что инструкции по применению апиксабана, действующие в разных странах, не полностью соответствуют, а порой и противоречат друг другу в ответе на вопрос, как вести пациента, которому помимо приема апиксабана требуется прием ингибиторов CYP3A4 и P-гр.

Общепринятого ответа нет и в клинических рекомендациях для практических врачей. Авторы австралийского консенсуса по применению апиксабана [6] и авторы американского руководства по применению антикоагулянтов при фибрилляции предсердий (ФП) [7] цитируют инструкции к апиксабану, одобренные в этих странах [2, 3]. Соответственно, австралийские эксперты выступают за отмену апиксабана при назначении сильных ингибиторов CYP3A4 и P-гр, тогда как американские – за коррекцию его дозы. Мнение отечественных экспертов, отраженное в национальных рекомендациях по диагностике и лечению ФП [8, 9], не поддается однозначному толкованию. В таблице «Лекарственные взаимодействия и выбор дозы новых пероральных антикоагулянтов» строка, в которой находятся кетоконазол, итраконазол и вориконазол, выделена синим цветом. Как следует из примечания к таблице, это

означает, что при совместном приеме с данными препаратами возможно снижение дозы апиксабана, если имеются такие дополнительные факторы риска кровотечений, как нарушение функции почек, возраст старше 75 лет, вес ниже 60 кг [8, 9]. Вместе с тем, название таблицы снабжено ссылкой на европейские рекомендации по применению антикоагулянтов при ФП [10], а в них в соответствующей таблице кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол выделены красным цветом, означающим, что прием апиксабана совместно с данными препаратами противопоказан/не рекомендован. В итоге остается неясно, то ли мнение российских экспертов отличается от мнения европейских коллег, то ли в тексте национальных рекомендаций допущена опечатка.

Если обратиться к публикациям, в которых представлены результаты клинико-фармакологических исследований взаимодействия апиксабана с ингибиторами CYP3A4 и/или P-гр, то и там не найти четкого ответа на вопрос, какой тактики предпочтительно придерживаться, когда пациенту показаны одновременно и апиксабан, и какой-либо из препаратов-ингибиторов CYP3A4 и/или P-гр. Так, в работах Frost С.Е. и соавт. продемонстрировано, что при совместном приеме с апиксабаном сильный ингибитор CYP3A4 и P-гр кетоконазол (400 мг/сут) увеличивает концентрацию апиксабана в плазме крови (area under curve; AUC) в 2,0 раза, умеренный ингибитор CYP3A4 и P-гр дилтиазем (360 мг/сут) – в 1,4 раза, а ингибитор P-гр напроксен (500 мг/сут) – в 1,54 раза [11, 12]. Обсуждая полученные результаты, авторы приходят к заключению, что поскольку кетоконазол – один из самых сильных ингибиторов CYP3A4 и P-гр, другие сильные ингибиторы должны увеличивать AUC апиксабана не менее чем в 1,5 раза и до 2 раз включительно. В обсуждении также отмечается, что опыт совместного применения апиксабана с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гр ограничен, так как в клинических исследованиях III фазы их одновременное назначение не допускалось. Напротив, совместное применение апиксабана с умеренными ингибиторами CYP3A4 и/или P-гр в клинических исследованиях III фазы разрешалось. Тем не менее, по мнению авторов, оправдана осторожность, когда апиксабан назначается совместно с умеренными ингибиторами CYP3A4 и/или P-гр, и при этом у пациента имеются другие факторы риска, которые увеличивают экспозицию апиксабана или повышают вероятность кровотечений, например, значительная (significant) почечная недостаточность [11]. Что такое «осторожность» и какую почечную недостаточность следует считать «значительной», в обсуждении не уточняется. В итоге авторы рекомендуют при принятии решения о назначении апиксабана совместно с ингибиторами CYP3A4 и/или P-гр руководствоваться одобренными инструкциями, при-

чем ссылаются сразу на две инструкции – американскую, одобренную FDA [3], и европейскую, одобренную EMA [5], а эти инструкции, как отмечалось ранее, не вполне согласуются друг с другом.

На какую же из инструкций целесообразно ориентироваться практическому врачу? Наиболее обоснованным представляется подход, изложенный в американской инструкции. Аргументы в пользу этого подхода приведены в клинико-фармакологическом обзоре, подготовленном экспертами FDA в период рассмотрения заявки на регистрацию апиксабана в США [13]. Вкратце аргументы выглядят следующим образом. В самом крупном клиническом исследовании апиксабана – ARISTOTLE [14] установлено, что у пациентов с ФП апиксабан эффективнее, чем варфарин предотвращал инсульты и системные эмболии и при этом реже, чем варфарин, вызывал кровотечения. В соответствии с протоколом апиксабан назначался по 5 мг 2 р/д, а при наличии у пациента не менее двух из трех факторов (возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л) – по 2,5 мг 2 р/д. Оказалось, что у лиц с массой тела ≥ 120 кг, принимавших апиксабан по 5 мг, AUC апиксабана была на 26% меньше, чем у лиц с массой тела < 120 кг, принимавших такую же дозу, а у принимавших апиксабан по 2,5 мг – на 24% меньше, чем у принимавших по 5 мг. При этом уменьшение AUC апиксабана (в среднем на 25%) не отразилось на эффективности лечения: во всех выделенных группах частота инсультов и кровотечений была ниже, чем в соответствующих группах больных, принимавших варфарин [13]. Вместе с тем расчеты показали, что если бы пациенты, получавшие апиксабан по 2,5 мг, были переведены на 5 мг, то AUC апиксабана превысила бы почти на 50% средний уровень, зарегистрированный у получавших 5 мг (3603 нг·ч/мл), и в результате частота кровотечений оказалась бы практически такой же, как при лечении варфарином [13].

Обобщая приведенные данные, эксперты FDA приходят к заключению, что апиксабан при изменении AUC в пределах 75-150% по отношению к среднему уровню, наблюдавшемуся в исследовании ARISTOTLE на дозе 5 мг 2 р/д, эффективнее, чем варфарин, предотвращает неблагоприятные исходы у больных с ФП. Выход AUC за границы этого диапазона может вести к утрате преимуществ апиксабана перед варфарином вследствие увеличения частоты ишемических событий (при AUC $< 75\%$) или геморрагических осложнений (при AUC $> 150\%$). Соответственно, коррекция дозы апиксабана при совместном назначении с препаратами, изменяющими его AUC в 0,75-1,5 раза, по сравнению с исходной величиной, не требуется. В то же время, доза апиксабана должна быть снижена с 5 мг до 2,5 мг 2 р/д при совместном назначении с препаратами, увеличивающими AUC апиксабана более чем в 1,5 раза [13].

Как отмечалось ранее, результаты исследований, в которых изучено изменение фармакокинетики апиксабана под влиянием ингибиторов СYP3A4 и/или P-гр, дают основание считать, что все сильные ингибиторы СYP3A4 и P-гр должны повышать AUC апиксабана не менее чем в 1,5 раза [11, 12]. Согласно классификации FDA, к сильным ингибиторам СYP3A4 относятся не только противогрибковые азолы и ингибиторы ВИЧ-протеазы, но и кларитромицин [15]. Следовательно, требование снизить дозу апиксабана с 5 мг до 2,5 мг 2 р/д при совместном применении с этими препаратами, содержащееся в американской инструкции к апиксабану [3], полностью соответствует заключению из клинико-фармакологического обзора, подготовленного экспертами FDA [13]. Снижение дозы апиксабана в 2 раза приведет к тому, что AUC апиксабана останется в пределах рекомендованного диапазона 0,75-1,5. Так, если какой-либо из перечисленных препаратов, например, кларитромицин, увеличивает AUC в 1,6 раза, то при снижении дозы апиксабана с 5 мг до 2,5 мг 2 р/д AUC уменьшится до 0,8 единиц по отношению к среднему уровню, и преимущество апиксабана над варфарином не будет утрачено.

Приведенные в клинико-фармакологическом обзоре расчеты достаточно убедительны. Вместе с тем в нем имеются данные, которые позволяют усомниться в том, что применение апиксабана вместе с сильными ингибиторами СYP3A4 и P-гр допустимо при выраженной почечной недостаточности, а также в том, что коррекция дозы апиксабана не требуется при одновременном приеме с менее сильными ингибиторами СYP3A4 и/или P-гр. В частности, в обзоре продемонстрирована прямолинейная зависимость прироста AUC апиксабана от снижения клиренса креатинина (КлКр), рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта. При этом отмечается, что в исследовании ARISTOTLE при приеме апиксабана по 5 мг 2 р/д AUC апиксабана была в 1,4 раза больше у пациентов с КлКр 25-50 мл/мин (в среднем – 43 мл/мин), чем у пациентов с КлКр > 50 мл/мин (в среднем – 80 мл/мин) [13]. Учитывая, что разница между средними показателями КлКр составляет почти 40 мл/мин, можно полагать, что у пациентов с ФП относительная величина AUC апиксабана возрастает примерно на 0,1 при снижении КлКр на каждые 10 мл/мин.

Очевидно (табл. 1), что при приеме апиксабана по 5 мг 2 р/д даже без кетоконазола AUC апиксабана выходит за верхнюю границу диапазона относительных значений 0,75-1,5 у пациентов с КлКр < 30 мл/мин (в таблице не приведены расчеты для КлКр < 25 мл/мин, так как пациенты с КлКр < 25 мл/мин не включались в исследование ARISTOTLE). Соответственно, можно ожидать, что прием апиксабана по 5 мг 2 р/д совместно с кетоконазолом по 400 мг/сут приведет у пациентов

Таблица 1. Прогнозируемое изменение AUC апиксабана относительно средней величины в зависимости от клиренса креатинина, дозы апиксабана и сопутствующего приема кетоконазола (400 мг/сут)

Клиренс креатинина, мл/мин	Относительная величина AUC апиксабана		
	апиксабан 5 мг×2 без кетоконазола	апиксабан 5 мг×2 +кетоконазол	апиксабан 2,5 мг×2 +кетоконазол
80	1,00	2,00	1,00
70	1,10	2,20	1,10
60	1,20	2,40	1,20
50	1,30	2,60	1,30
40	1,40	2,80	1,40
30	1,50	3,00	1,50
25	1,55	3,10	1,55

За единицу принята средняя величина AUC апиксабана у пациентов в исследовании ARISTOTLE, получавших апиксабан по 5 мг 2 р/д (3603 нг·ч/мл)

Таблица 2. Прогнозируемое изменение AUC апиксабана относительно средней величины в зависимости от клиренса креатинина, дозы апиксабана и сопутствующего приема дилтиазема (360 мг/сут) или напроксена (500 мг/сут)

Клиренс креатинина, мл/мин	Относительная величина AUC апиксабана			
	апиксабан 5 мг×2 р/сут		апиксабан 2,5 мг×2 р/сут	
	+ дилтиазем	+ напроксен	+ дилтиазем	+ напроксен
80	1,40	1,54	0,70	0,77
70	1,54	1,69	0,77	0,85
60	1,68	1,85	0,84	0,92
50	1,82	2,00	0,91	1,00
40	1,96	2,16	0,98	1,08
30	2,10	2,31	1,05	1,16
25	2,17	2,39	1,08	1,19

За единицу принята средняя величина AUC апиксабана у пациентов в исследовании ARISTOTLE, получавших апиксабан по 5 мг 2 р/д (3603 нг·ч/мл)

с КлКр <30 мл/мин к увеличению AUC апиксабана более чем в 3 раза. При этом снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 р/д окажется недостаточным для того, чтобы «удержать» AUC апиксабана в границах оптимального диапазона значений (табл. 1). По-видимому, дальнейшее снижение дозы апиксабана (до 1,25 мг 2 р/д) могло бы решить проблему. Однако неясно, не приведет ли это к чрезмерному уменьшению AUC апиксабана в том случае, когда совместно с апиксабаном будет применяться не кетоконазол, а другой препарат из группы сильных ингибиторов CYP3A4 и P-гр, например, кларитромицин. В этой связи представляется целесообразным избегать применения апиксабана вместе с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гр у пациентов с КлКр <30 мл/мин.

Как показывают расчеты (табл. 2), при приеме апиксабана по 5 мг 2 р/д вместе с дилтиаземом AUC апиксабана выходит за верхнюю границу оптимального диапазона значений уже при КлКр 70 мл/мин, а при КлКр <40 мл/мин AUC апиксабана достигает относительной величины 2,0 и более. Следовательно, если дозу апиксабана не скорректировать, то дилтиазем при

КлКр <40 мл/мин становится не менее опасным с точки зрения риска кровотечений, чем кетоконазол при КрКл ≤80 мл/мин. При сочетании апиксабана по 5 мг 2 р/д с напроксеном потенциально опасные изменения экспозиции апиксабана развиваются еще раньше: AUC апиксабана оказывается несколько выше целевых значений уже при КлКр 80 мл/мин и достигает относительной величины ≥2,0 при КлКр ≤50 мл/мин. Показательно, что согласно расчетам (табл. 2), снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 р/д при КлКр ≤70 мл/мин (в случае совместного приема с дилтиаземом) и при КлКр ≤80 мл/мин (в случае совместного приема с напроксеном) позволяет поддерживать AUC апиксабана в диапазоне, рекомендованном экспертами FDA.

Поскольку в настоящее время отсутствуют данные об изменениях AUC апиксабана при совместном приеме с верапамилом, амиодароном и хинидином, невозможно составить прогноз, при каких значениях КлКр может потребоваться снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 р/д. Можно лишь предполагать, что верапамил способен оказать даже более выраженное влияние на

экспозицию апиксабана, чем дилтиазем. Ведь верапамил, как и дилтиазем – умеренный ингибитор СYP3A4 [15], но при этом верапамил – сильный ингибитор P-gp, тогда как дилтиазем – умеренный [16]. Влияние амиодарона и хинидина на AUC апиксабана, по-видимому, должно быть менее выраженным, чем влияние верапамила, так как оба эти препарата, как и верапамил – сильные ингибиторы P-gp [16], но в отличие от верапамила – слабые ингибиторы СYP3A4 [15].

Приведенные расчеты и выкладки имеют предположительный характер и нуждаются в проверке в соответствующих исследованиях. Наиболее актуальной представляется оценка AUC апиксабана при совместном приеме с амиодароном, верапамилем и дилтиаземом у пациентов с ФП старше 70 лет. При ФП эти три препарата назначаются намного чаще и на более длительный срок, чем остальные ингибиторы СYP3A4 и/или P-gp, а у большинства пациентов с ФП в возрасте старше 70 лет регистрируется КлКр <70-80 мл/мин.

Заключение

Резюмируя изложенное, можно заключить, что в настоящее время инструкции к апиксабану и клинические рекомендации по применению антикоагулянтов при фибрилляции предсердий, действующие в разных

странах, предлагают разные подходы к решению проблемы совместного применения апиксабана с сильными ингибиторами СYP3A4 и P-gp. Наиболее обоснованным представляется снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 р/д у пациентов, которые одновременно получают противогрибковые препараты азолового ряда (кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол), ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) или кларитромицин. Однако у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин совместного приема апиксабана с данными препаратами предпочтительно избегать. Содержащееся в российской инструкции положение о том, что при совместном приеме с кетоконазолом коррекция дозы апиксабана не требуется, не обосновано и нуждается в пересмотре. Не исключено, что снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 р/д целесообразно также у пациентов, которые одновременно получают менее сильные ингибиторы СYP3A4 и/или P-gp, такие как дилтиазем, напроксен, амиодарон, верапамил и хинидин в тех случаях, когда клиренс креатинина <70-80 мл/мин, что требует проведения дополнительных исследований.

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

Литература

- Sychev D.A., Sinitina I.I., Zakharova G.Yu., et al. Practical aspects of apixaban use in clinical practice: view point of clinical pharmacologist. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015;11(2):209-16. Russian (Сычев Д.А., Синицина И.И., Захарова Г.Ю. и др. Практические аспекты применения апиксабана в клинической практике: взгляд клинического фармаколога. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(2):209-16).
- Bristol-Myers Squibb Australia. Eliquis (apixaban) approved product information (revised May 2015). Available at: <http://www.bmsa.com.au/products/pages/Home.aspx>. Accessed by July 26, 2015.
- Bristol-Myers Squibb Company. Eliquis (apixaban) package insert (revised June 2015). Available at: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf. Accessed by July 27, 2015.
- The State Register of Medical Products. Eliquis (apixaban) prescribing information. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=85745&t. Accessed by July 28, 2015. Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Эликвис (апиксабан): инструкция по применению. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=85745&t. Дата доступа: 28.07.2015).
- European Medicines Agency. Eliquis: EPAR - product information (last updated May 4, 2015). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Accessed by July 27, 2015.
- Ward C., Conner G., Donnan G. et al. Practical management of patients on apixaban: a consensus guide. *Thromb J* 2013;11(1):27.
- Kovacs R.J., Flaker G.C., Saxonhouse S.J., et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(13):1340-60.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation (2012). Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by July 28, 2015. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012). Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Дата доступа: 28.07.2015).
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian recommendations. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2013;4(102):suppl 3:1-45. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации. Российский Кардиологический Журнал 2013;4(102):приложение 3:1-45).
- 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.
- Frost C.E., Byon W., Song Y., et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:838-46.
- Frost C., Shenker A., Gandhi M.D., et al. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(4):877-85.
- Food and Drug Administration. Eliquis (apixaban): Clinical pharmacology & biopharmaceutics review(s). Application number: 202155Orig1s000. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000ClinPharmR.pdf. Accessed by July 27, 2015.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
- 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 July 29, 2015.
- Shulkin A.V., Yakusheva E.N., Popova N.M. The role of P-glycoprotein in rational pharmacotherapy in cardiology. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013;9(6):701-7. Russian (Шулькин 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).

Поступила: 26.08.2015
Принята в печать: 14.09.2015