



## Безопасность и взаимодействие прямых пероральных антикоагулянтов с антиаритмическими препаратами

Татарский Б. А., Казённова Н. В.

Использование прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) (пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К) минимизировало риски, связанные с антагонистом витамина К (варфарином). В настоящее время ПОАК имеют приоритет по сравнению с варфарином для профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и рядом других состояний, требующих антикоагулянтной терапии. ПОАК, наряду с антиаритмической терапией, являются принятой стратегией лечения ФП. В то же время до конца не выяснено влияние межлекарственных взаимодействий (МЛВ) между ПОАК и антиаритмическими препаратами (ААП), имеющими общие точки метаболического приложения. Чтобы обеспечить эффективную и безопасную антикоагулянтную и антиаритмическую терапию у пациентов с ФП, важно понять механизмы и степень выраженности МЛВ ПОАК и ААП различных классов. В данном обзоре обсуждаются вопросы МЛВ ПОАК и ААП, используемых для лечения ФП.

**Ключевые слова:** межлекарственные взаимодействия, прямые пероральные антикоагулянты, антиаритмические препараты, фибрилляция предсердий, цитохром P450, гликопротеин P.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ НИИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, СанктПетербург, Россия.

Татарский Б. А.\* — д.м.н., профессор, г.н.с., научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, ORCID: 0000-0001-7303-9756, Казённова Н. В. — к.м.н., н.с., научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, ORCID: 0000-0003-4360-7518.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
btat@mail.ru

ААП — антиаритмические препараты, БРРМЖ — белок резистентности к раку молочной железы, МЛВ — межлекарственные взаимодействия, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, AUC — площадь под фармакокинетической кривой, C<sub>max</sub> — максимальная концентрация в сыворотке, CYP — цитохром P450, P-gp — гликопротеин P.

**Рукопись получена** 24.04.2021

**Рецензия получена** 08.06.2021

**Принята к публикации** 14.06.2021



**Для цитирования:** Татарский Б. А., Казённова Н. В. Безопасность и взаимодействие прямых пероральных антикоагулянтов с антиаритмическими препаратами. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4482. doi:10.15829/1560-4071-2021-4482



## Safety and interaction of direct oral anticoagulants with antiarrhythmic drugs

Tatarsky B. A., Kazyonnova N. V.

The use of direct oral anticoagulants minimized the risks associated with vitamin K antagonist (warfarin) therapy. Currently, direct oral anticoagulants have priority over warfarin for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation and a number of other conditions requiring anticoagulant therapy. Direct oral anticoagulants along with antiarrhythmic therapy are the accepted strategy for atrial fibrillation treatment. At the same time, the effect of drug-drug interactions (DDI) between direct oral anticoagulants and antiarrhythmic drugs, which have common points of metabolic application, has not been fully elucidated. In order to provide effective and safe anticoagulant and antiarrhythmic therapy in patients with AF, it is important to understand the mechanisms and severity of DDI of direct oral anticoagulants and antiarrhythmic agents. This review discusses the issues of DDI of direct oral anticoagulants and antiarrhythmic drugs used to treat atrial fibrillation.

**Keywords:** drug-drug interactions, direct oral anticoagulants, antiarrhythmic drugs, atrial fibrillation, cytochrome P450, glycoprotein P.

**Relationships and Activities:** none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Tatarsky B. A.\* ORCID: 0000-0001-7303-9756, Kazyonnova N. V. ORCID: 0000-0003-4360-7518.

\*Corresponding author:  
btat@mail.ru

**Received:** 24.04.2021 **Revision Received:** 08.06.2021 **Accepted:** 14.06.2021

**For citation:** Tatarsky B. A., Kazyonnova N. V. Safety and interaction of direct oral anticoagulants with antiarrhythmic drugs. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4482. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4482

Как в рандомизированных контролируемых исследованиях, так и в условиях реальной клинической практики показано, что прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) обладают сравнимой или лучшей эффективностью и безопасностью по сравнению с варфарином. Несмотря на имеющиеся преимущества ПОАК (быстрый и предсказуемый антикоагулянтный эффект, незначительную потребность в плановом мониторинге лабораторных показателей и меньшую выраженность лекарственно-пищевых

и межлекарственного взаимодействия (МЛВ)) [1-3], прием этих антикоагулянтов может вызывать выраженные и клинически значимые невыраженные кровотечения даже при правильном применении [4]. У лиц, получающих лечение ПОАК в неправильной дозировке (повышенной или пониженной), увеличиваются риски тромботических и геморрагических осложнений, что может отрицательно сказаться на эффективности и безопасности этих препаратов [5]. Следует учитывать, что МЛВ могут давать такой же

риск, поскольку вероятность кровотечений и тромбоэмболических осложнений зависит от изменений плазменной концентрации ПОАК, связанных с приемом, в частности, антиаритмических препаратов (ААП). Таким образом, МЛВ изменяют действие ПОАК путем увеличения или уменьшения биодоступности и/или элиминации, влияя на эффективность и безопасность терапии ПОАК [6].

### Ферментные системы, переносчики и МЛВ

Разнообразные фармакокинетические механизмы играют главную роль в понимании и профилактике МЛВ между ПОАК и ААП. Наиболее частые МЛВ с участием ПОАК опосредованы ферментами цитохрома P450 (СУР) и/или белком-переносчиком гликопротеином Р (Р-gp). Кроме того, в некоторые МЛВ вовлечены другие транспортные механизмы, в т.ч. переносчик входящего потока, регулирующий клеточный захват, полипептид транспортера органических анионов, органический транспортер катионов (из клетки и в клетку) и транспортер в направлении из клетки белка резистентности к раку молочной железы (БРРМЖ) [7, 8].

С позиций МЛВ медикаментозные препараты могут быть либо индукторами, либо ингибиторами одного или более из этих ферментов/транспортных белков. При возникновении ингибирования возникает прямая конкуренция между препаратами, что приводит к увеличению концентрации в сыворотке крови одного или обоих препаратов. Напротив, индукция приводит к снижению концентрации в сыворотке, что, возможно, снижает эффективность препарата [9].

### Система цитохрома P450

При определении взаимодействий между ПОАК и ААП наиболее релевантной системой метаболических ферментов является суперсемейство цитохрома P450, которое в значительной степени экспрессируется в тканях печени и отвечает за большую часть метаболизма.

Как уже отмечалось, используемые антикоагулянты и ААП могут быть субстратом, индуктором или ингибитором одной или нескольких изоформ СУР. Кроме того, эти препараты могут индуцировать или ингибировать ферменты СУР, не участвующие в его собственном метаболизме [10].

Большинство ААП метаболизируется ферментами СУР (особенно СУР3А4 и СУР2D6); известно, что взаимодействия между ААП и ПОАК связаны с системой ферментов СУР. Клиническое применение ААП может еще более осложняться, когда метаболизм препарата зависит от генетики и когда образуются активные метаболиты [11]. Многие факторы способствуют изменчивости ответа на прием препарата, в т.ч. функция почек и печени, механизмы основного заболе-

вания, лекарственные взаимодействия и фармакогеномика. Например, эффлюксные переносчики белка множественной лекарственной резистентности 1 и БРРМЖ участвуют в активной секреции ривароксабана в почках. Они, вероятно, играют взаимно усиливающую роль в изменении накопления и выведения ривароксабана у человека, что может повлиять на взаимодействие между ПОАК и ААП [12].

Поскольку используемые ААП имеют узкий терапевтический диапазон (разница между концентрациями в плазме, требующимися для достижения желаемого терапевтического эффекта, и концентрациями, связанными с токсичностью), они особенно подвержены МЛВ. Существенно, что МЛВ возникают по двум различным механизмам: фармакокинетические взаимодействия, включающие всасывание, распределение, биотрансформацию или выведение другого препарата, либо фармакодинамические взаимодействия, когда препарат усиливает или ослабляет фармакологическое действие другого препарата. Установлено, что взаимодействия между ААП и ПОАК связаны с системой ферментов СУР [7].

Примером такого сложного фармакокинетического метаболического профиля является ривароксабан: после его приема одна треть препарата выводится в неизменном виде через почки, а остальная часть — в виде неактивных метаболитов после переработки в печени. Метаболизм препарата в печени происходит главным образом через систему СУР и включает как изофермент 3А4, так и изофермент 2J2. Из-за вовлечения СУР3А4 концентрация ривароксабана в плазме может повыситься или понизиться в присутствии выраженных ингибиторов или индукторов СУР3А4, соответственно. Аписабан также является субстратом СУР3А4 и Р-gp, что делает его подверженным множеству МЛВ, особенно с препаратами, воздействующими на оба пути [12].

Клиническое применение ААП может еще более осложняться, когда метаболизм препарата зависит от генетики и образования активных метаболитов. Многие факторы способствуют изменчивости ответа на прием препарата, в т.ч. функция почек и печени, особенности основного заболевания, МЛВ и фармакогеномика [13]. Например, эффлюксные переносчики белка множественной лекарственной резистентности 1 и БРРМЖ участвуют в активной секреции ривароксабана в почках. Возможно, они играют взаимно усиливающую роль в изменении накопления и выведения ривароксабана, что может повлиять на взаимодействие между ПОАК и ААП.

### Транспортная система Р-gp (гликопротеины проницаемости или белок множественной лекарственной резистентности)

Движение препаратов через клеточные мембраны все чаще расценивается как процесс, зависимый от

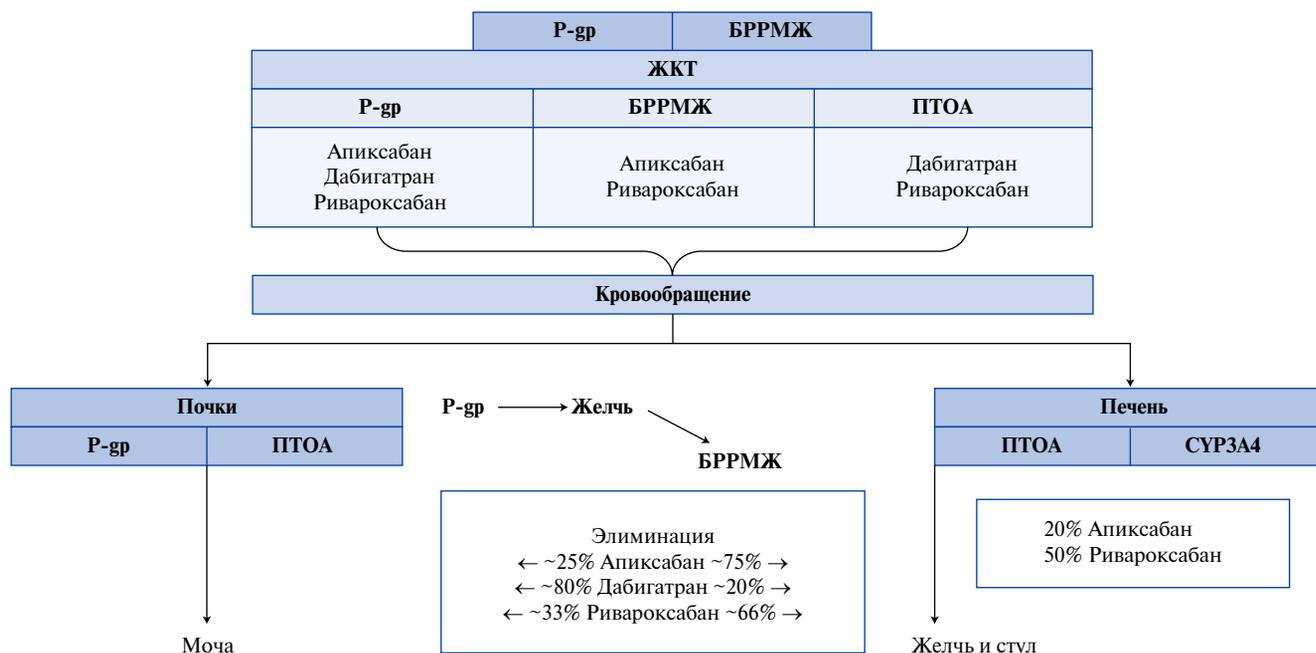


Рис. 1. Транспортные белки и метаболические/элиминационные пути ПОАК [17].

**Сокращения:** БРРМЖ — белок резистентности к раку молочной железы, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ПТОА — полипептид транспортера органических анионов, СУР — цитохром Р450, Р-gp — гликопротеин проницаемости.

нормальной экспрессии и функции специфических транспортных молекул. Структура и функция Р-gp напоминает таковую у ионных каналов, а многие ингибиторы Р-gp (например, верапамил, хинидин) одновременно являются блокаторами ионных каналов [14]. Всасывание ПОАК зависит от системы Р-gp кишечника, а ПОАК (неактивная форма дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) являются субстратами Р-gp. При этом блокада Р-gp повышает концентрацию субстрата в сыворотке крови [15]. Функция Р-gp, а также его клиническое и физиологическое значение все еще находятся на этапе исследования и, вероятно, в ближайшем будущем позволят нам лучше оценивать и предсказывать его роль при МЛВ.

Для многих ААП, применяемых для контроля ритма и частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий (ФП), установлено, что они являются ингибиторами Р-gp (амиодарон, верапамил, дронедазон, дилтиазем) и/или ингибиторами СУР3А4 (амиодарон, дилтиазем). В одном из проведенных исследований было показано, что примерно у половины всех пациентов с ФП, получающих пероральную антикоагулянтную терапию, использовались ААП, воздействующие на Р-gp [16]. Поскольку ПОАК и ААП являются субстратами или ингибиторами активности Р-gp, это может привести к развитию клинически значимых МЛВ при одновременном приеме этих препаратов. Например, дабигатран (субстрат системы транспорта Р-gp) может создать по-

вышенный риск кровотечений при одновременном приеме с ААП, являющимся ингибитором Р-gp. Как уже отмечалось, механизм МЛВ с ривароксабаном является особым, в дополнение к участию СУР, выведение препарата также зависит от Р-gp, что приводит к колебанию уровня антикоагулянтного эффекта, который может быть как повышенным, так сниженным, в зависимости от препарата, с которым он взаимодействует [17].

Транспортные белки и метаболические/элиминационные пути ПОАК суммированы на рисунке 1 [17].

На рисунке представлены различные транспортные белки и метаболические/элиминационные пути, которые играют важнейшую роль в лекарственных взаимодействиях с участием ПОАК. Р-gp, БРРМЖ и полипептид транспортера органических анионов представляют собой белки транспорта притока/оттока, экспрессируемые в кишечном тракте, почечных канальцах и печеночном билиарном дереве, которые могут минимизировать поглощение ПОАК и увеличить элиминацию ПОАК. После всасывания ПОАК попадают в центральное кровообращение и подвергаются различным степеням метаболизма через систему печеночного цитохрома Р450 3А4 и выводятся с различной скоростью с мочой и стулом [18].

#### Количественная оценка

Оценка влияния МЛВ блокаторов факторов Па, Ха и ААП необходима для выбора оптимальной (безопасной) тактики лечения пациентов с ФП, что для

Таблица 1

## Фармакокинетика ААП

Класс ААП	ААП	СYP субстрат	P-гр субстрат	Ферменты/транспортеры ингибиторов
Класс IA	Прокаинамид	нет	нет	Не известно
Класс IC	Флекаинид	2D6	нет	2D6
	Пропафенон	1A2, 2D6, 3A4	нет	2D6
Класс II	Пропранолол	2D6, 1A2, 2C19	да	P-гр, слабо 2D6
	Бисопролол	3A4 (второстепенный: 2D6)	возможно	Не известно
	Метопролол	2D6	нет	Не известно
Класс III	Амиодарон	3A4, 2C8	нет	1A2, 2D6, 2C9, 3A4, P-гр
	Соталол	нет	нет	Не известно
Класс IV	Верапамил	3A4, 3A5, 2C8 (второстепенный: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1)	да	3A4, P-гр
	Дилтиазем	3A4, 2C8, 2C9, 2C19	да	3A4, возможно 2D6, P-гр

**Сокращения:** ААП — антиаритмические препараты, СYP — цитохром 450 и изоформы, P-гр — P-гликопротеин.

клиницистов представляется достаточно сложным. Это обусловлено наличием ограниченного количества данных и неясностью понятия того, что понимать под термином клинически значимое МЛВ. При этом остается неопределенным выбор подхода для уменьшения связанного с ним риска (снижение дозы одного или обоих взаимодействующих препаратов либо полного отказа от их приема). Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) США рекомендует использовать два фармакокинетических параметра для оценки МЛВ: максимальная концентрация в сыворотке ( $C_{MAX}$ ) и площадь под кривой (AUC) [19]. В большинстве случаев более приемлемой является AUC, отражающая воздействие на весь организм. Относительное нарастание AUC вследствие совместного применения препаратов может помочь в определении степени выраженности данного МЛВ. Нарастание в  $\geq 1,25$  и  $< 2,0$  раза считается незначительным, в  $\geq 2,0$  и  $< 5,0$  раз — умеренно выраженным, а в  $\geq 5,0$  раз — резко выраженным. Необходимо учитывать, что повышение AUC является только одним из аспектов оценки МЛВ, поскольку обязательно необходимо принимать во внимание последствия взаимодействий. Для ПОАК наиболее выраженной опасностью является возможное нарастание риска фатальных кровотечений. Представляется, что представленные интервалы AUC следует использовать как рекомендации, а не как абсолютное показание для принятия однозначных решений о том, следует или нет сочетать прием двух препаратов.

### ПОАК и ААП

ААП представляют собой фармакокинетически гетерогенную группу лекарственных средств, не поддающихся обобщению. Большинство этих препаратов являются субстратами СYP, а многие являются ингибиторами СYP. В таблице 1 представлены данные фармакокинетики основных ААП [20].

### ААП I класса

Прокаинамид подвергается преимущественно почечному клиренсу как исходного лекарственного средства, так и его активного метаболита (N-ацетилпрокаинамида). Он не является субстратом, индуктором или ингибитором каких-либо изоформ СYP или P-гр. Флекаинид метаболизируется в печени с помощью СYP2D6 (который он ингибирует) до ряда метаболитов, ни один из которых не обладает значительной антиаритмической активностью. Оставшееся неизменное лекарственное средство, составляющее приблизительно одну треть от введенной дозы, очищается почками вместе с метаболитами флекаинида. Пропафенон почти полностью метаболизируется СYPs 1A2, 2D6 и 3A4 и ингибирует СYP2D6. Пропафенон имеет два активных метаболита, что обеспечивает значительный потенциал для взаимодействия лекарств. Пропафенон не является субстратом P-гр, но ингибирует его активность [21].

### ААП II класса

Пропранолол, являясь неселективным бета-блокатором, подвергается интенсивному метаболизму в печени с участием СYPs 2D6, 1A2 и 2C19. Существует минимальный почечный клиренс исходного препарата, но метаболиты очищаются почками. Один из метаболитов является слабым ингибитором СYP2D6, хотя клиническое значение сомнительно. Пропранолол является одновременно субстратом и ингибитором P-гр. Бисопролол является кардиоселективным бета-адреноблокатором и подвергается умеренной степени метаболизма преимущественно с участием СYP3A4. Было установлено, что СYP2D6 играет незначительную метаболическую роль. Остальная часть препарата, составляющая приблизительно половину введенной дозы, выводится с мочой в неизменном виде. Клинические данные предполагают, что бисопролол может быть субстратом P-гр, но это не было окончательно доказано. Совместное применение с пропафеноном приводит к повышению уровня би-

сопролола, вероятно, из-за ингибирования CYP2D6. Метопролол, также кардиоселективный бета-блокатор, является субстратом CYP2D6, при этом 80% лекарственного средства подвергается метаболизму по этому пути. Только 5% препарата очищается почками без изменений. По-видимому, он не ингибирует какую-либо изоформу CYP, а также не является субстратом или ингибитором P-*gp* [21].

#### ААП III класса

Амиодарон метаболизируется до активного метаболита дезэтиламиодарона с помощью CYP 3A4 и 2C8, в то же время ингибируя CYP 1A2, 2D6, 2C9 и 3A4. Кроме того, препарат является мощным ингибитором P-*gp*. Амиодарон может быть вовлечен во многие МЛВ, имеющие клиническое значение. Ограниченные исследования лекарственного взаимодействия показали, что использование амиодарона было связано с повышенным уровнем дабигатрана и ривароксабана, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следовательно, следует избегать одновременного использования в отдельных группах населения. Также могут быть повышены уровни эдоксабана и бетриксабана с неопределенным клиническим эффектом для пациентов, принимающих бетриксабан [20]. Соталол не метаболизируется и вместо этого элиминируется нормальными почками без изменений [21].

#### ААП IV класса

Верапамил проявляет свои антиаритмические эффекты посредством кардиоселективного ингибирования кальциевых каналов L-типа, хотя он имеет некоторое сродство к множеству других кальциевых каналов. Препарат подвергается обширному метаболизму в печени, преимущественно с участием CYP 3A4, 3A5 и 2C8, с незначительным метаболизмом через CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. Верапамил, являясь одновременно субстратом и ингибитором P-*gp*, также признается сильным ингибитором CYP3A4. Дилтиазем блокирует кальциевые каналы L-типа и является субстратом CYP 3A4, 2C8, 2C9 и 2C19, являясь ингибитором CYP3A4, может оказывать ингибирующее действие на CYP2D6. Дилтиазем — одновременно субстрат и ингибитор P-*gp*. Верапамил и дилтиазем имеют множество документированных лекарственных взаимодействий [21].

Следует отметить, что наиболее значимые различия отмечаются при подходах с назначением амиодарона и блокаторов кальциевого канала верапамила и дилтиазема. В опубликованных ранее рекомендациях Европейской ассоциации сердечного ритма [22, 23] плазменная концентрация представлена в виде показателя AUC — площадь под кривой концентрация-время, а МЛВ отображены в виде таблицы, где указаны степени увеличения плазменной концентрации ААП в зависимости от индукции или ингибирования P<sub>gp</sub> и ингибирования или индукции

ферментов цитохрома CYP. Так, приведены данные, отражающие взаимодействие дабигатрана с амиодароном, верапамилем и дронедавроном, они составили +12-60%, +12-180% и +70-100%, соответственно. При этом для аликсабана отмечено отсутствие фармакокинетических исследований, а для ривароксабана — “незначительный эффект”. Вместе с тем, тут же представлено предупреждение о необходимости осторожного использования при клиренсе креатинина <50 мл/мин. Обращает на себя внимание (на что обратили внимание ряд экспертов) тот факт, что ячейки, отражающие взаимодействие ривароксабана с верапамилем и дилтиаземом, заштрихованы, а в тексте рекомендаций поясняется, что штриховкой в таблице обозначено отсутствие детальной информации о взаимодействии препаратов, следовательно, представляется разумным воздерживаться от их совместного применения.

Имеется ограниченное количество исследований по МЛВ амиодарона и ПОАК. В одном из исследований однократная доза амиодарона (600 мг) повышала AUC дабигатрана на 58%, а C<sub>MAX</sub> на 50%. Хотя механизм взаимодействия недостаточно ясен, повышение концентрации дабигатрана нивелировалось повышением на 68% почечного клиренса дабигатрана [24].

В исследовании RELY (Randomized Evaluation of LongTerm Anticoagulation Therapy) примерно 21% пациентов получали дабигатран в сочетании с амиодароном, при этом AUC оказалась всего на 12% больше, чем у пациентов, которые получали только дабигатран [25].

Сведения о влиянии амиодарона на AUC аликсабана и ривароксабана в настоящее время отсутствуют. В одной из работ [26] на основании исследований *in vitro* и математического моделирования сделан вывод о приросте в среднем AUC на 37% при совместном использовании ривароксабана и амиодарона, но многие положения в представленном исследовании требовали дополнительных уточнений. Представляют интерес результаты большого систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований пациентов с ФП, в которых сравнивали применение ПОАК с амиодароном. При анализе четырех исследований (71683 пациента, из которых 5% (n=3212) одновременно принимали ПОАК и амиодарон) не обнаружено статистически значимых различий ни для одного из клинических исходов. Авторы заключают, что совместное использование ПОАК и амиодарона, двойного ингибитора P-*gp*/CYP3A4, по-видимому, не влияет на эффективность или безопасность у пациентов с ФП [27].

Верапамил и дилтиазем являются незначительно или умеренно выраженными ингибиторами CYP3A4 и субстратами CYP3A4 и P<sub>gp</sub>. Взаимодействие между верапамилем и дабигатраном зависит от лекарственной формы, а также от временного режима введения

[24]. Когда верапамил с немедленным высвобождением вводился за 1 час до дабигатрана, средние значения  $C_{\text{MAX}}$  и AUC дабигатрана увеличились на 180% и 150%, соответственно. В отличие от этого, когда применялась форма верапамила с замедленным высвобождением, средние значения  $C_{\text{MAX}}$  и AUC увеличились на 90% и 70%, соответственно. Применение верапамила в различных дозах привело к увеличению AUC и  $C_{\text{MAX}}$  на 50% и 60%, соответственно. При этом, в случае приема верапамила через 2 часа после дабигатрана, наблюдались только незначительные изменения AUC (20%) и  $C_{\text{MAX}}$  (10%) [28]. Эти клинически значимые фармакокинетические взаимодействия не наблюдались между дилтиаземом и дабигатраном [28].

В исследовании, в котором оценивалось действие дилтиазема, принимаемого совместно с аписабаном, было отмечено увеличение AUC на 40% и  $C_{\text{MAX}}$  на 31% [29]. Предполагаемым первичным механизмом данного взаимодействия является ингибирование CYP3A4 опосредованного метаболизма аписабана под действием дилтиазема. Отсутствуют фармакокинетические данные в отношении оценки действия аписабана в сочетании с верапамилем. Не было проведено никаких фармакокинетических исследований по прямой оценке ривароксабана в комбинации с дилтиаземом у человека. Данные, полученные на животных, свидетельствуют, что комбинация ривароксабана и дилтиазема приводит к увеличению  $C_{\text{MAX}}$  ривароксабана в 1,4 раза [30].

Как уже отмечалось, фармакокинетические исследования предполагают повышенное воздействие ривароксабана и аписабана при использовании комбинированных ингибиторов P-гр и умеренных CYP3A4, но клиническая значимость этого до последнего времени была неизвестна. В 2020г было представлено ретроспективное когортное исследование, включавшее пациентов, получавших ривароксабан или аписабан в течение 4 лет с умеренным ингибитором (амиодарон, дронедазон, дилтиазем, верапамил) в течение не менее 3 мес. в группе МЛВ. Метод псевдорандомизации использовался для выявления аналогичных контрольных пациентов без наличия МЛВ. Первичным результатом было время до развития любого эпизода кровотечения по определению Международного общества тромбозов и гемостаза. После сопоставления предрасположенности в каждую группу было включено 213 пациентов с аналогичными исходными характеристиками. Средний балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составил 3, а средняя продолжительность наблюдения составила 1,45 года. Первичный результат имел место у 26,4% пациентов в группе МЛВ и у 18,4% в контрольной группе (отношение рисков 1,8, доверительный интервал 95% 1,19-2,73; p=0,006). Авторы заключают, что в этом ретроспективном исследовании использование комби-

нированного ингибитора P-гр и умеренного CYP3A4 с ривароксабаном или аписабаном увеличило риск кровотечения по сравнению с пациентами без МЛВ. При этом авторы подчеркивают, что анализ на большей популяции пациентов необходим для подтверждения этих результатов [31].

#### **Роль функции печени и почек при совместном применении ПОАК и ААП**

В литературе отсутствуют данные в отношении изменений метаболизма ПОАК у пациентов с ФП и хронической болезнью почек, одновременно получающих терапию ПОАК и ААП. В опубликованных регламентирующих документах различных кардиологических и нефрологических сообществ представлен подход к коррекции дозы ПОАК в зависимости от нарушения фильтрационной функции почек [11, 32], и подчеркивается важность МЛВ.

Нарушение функции печени понижает выведение многих ААП в такой степени, что при этом настоятельно рекомендовано снижение дозы, особенно у пациентов с циррозом. Поскольку действие большинства ААП зависит от их концентрации в плазме и эти препараты обычно имеют узкий терапевтический показатель, можно предположить, что любые изменения фармакокинетики, в т.ч. снижение клиренса или увеличение AUC, напрямую выльются в фармакодинамический эффект с возможностью увеличения токсичности препарата [33]. Как и ААП, все ПОАК, за исключением дабигатрана, метаболизируются печенью. Было показано, что ПОАК не связаны с повышенным риском повреждения печени под действием препарата [33]. Имеется небольшое число данных в отношении применения дабигатрана при циррозе; препарат не является абсолютно противопоказанным при циррозе, поскольку путь выводится почками. Фармакокинетика дабигатрана у здоровых лиц и пациентов с циррозом класса В по Child-Pugh была равной [34]. Ингибиторы фактора Ха могут применяться у пациентов с циррозом класса А или В по Child-Pugh, но противопоказаны при циррозе класса С по Child-Pugh [35]. Хотя необходима корректировка дозы, ПОАК могут применяться у пациентов с заболеваниями печени. При легко или умеренно выраженном нарушении функций печени аписабан следует применять с осторожностью, и требуется коррекция его дозы; но аписабан не рекомендован в случае тяжелого нарушения функций печени. При заболеваниях печени, сопровождающихся коагулопатией, все ПОАК противопоказаны [36].

#### **Заключение**

Когда ПОАК принимаются совместно с ААП, которые значимо влияют на транспортную систему Pгр или комплексы ферментов CYP (характерно для

почти всех ААП), возможно возникновение МЛВ. Эти взаимодействия могут привести к повышенному риску кровотечений. Хотя ПОАК вызывают меньше клинически значимых МЛВ, чем антагонисты витамина К, их профиль безопасности нарушается при сопутствующем применении ААП. Степень выраженности МЛВ связана как со свойствами ААП, так и нарушением функций почек и печени. Однако объем доказательств в отношении последнего является скорее минимальным, а влияние дополнитель-

ной сопутствующей терапии полностью неизвестно. Необходимо проведение новых исследований для лучшего понимания клинической значимости МЛВ между ПОАК и ААП и вовлеченных в него механизмов, таких как транспортировка Pgp и соединений, модулирующих систему CYP.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Reiffel JA, Weitz JI, Reilly P, et al. DOAC monitoring, reversal agents, and post-approval safety and effectiveness evaluation: a cardiac safety research consortium think tank. Cardiac safety research consortium presenters and participants. *Am Heart J*. 2016;177:74-86. doi:10.1016/j.ahj.2016.04.010.
- Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(5):1056-65. doi:10.1161/ATVBAHA.115.303397.
- Kundu A, Sardar P, Chatterjee S, et al. Minimizing the risk of bleeding with DOACs in the elderly. *Drugs Aging*. 2016;33(7):491-500. doi:10.1007/s40266-016-0376-z.
- Eikelboom J, Merli G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs warfarin: clinical experience. *Am J Med*. 2016;129(11S):S33-40. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.003.
- Whitworth MM, Haase KK, Fike DS, et al. Utilization and prescribing patterns of direct oral anticoagulants. *Int J Gen Med*. 2017;10:87-94. doi:10.2147/IJGM.S129235.
- Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Drug-drug interactions of nonvitamin K oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(12):1445-61. doi:10.1080/17425255.2016.1225037.
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138:103-41. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
- Megan R, Obaidat A, Hogenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLC0 and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol*. 2012;165:1260-87. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x.
- Lee CA, O'Connor MA, Ritchie TK, et al. Breast cancer resistance protein (ABCG2) in clinical pharmacokinetics and drug interactions: practical recommendations for clinical victim and perpetrator drug-drug interaction study design. *Drug Metab Dispos*. 2015;43:490-9. doi:10.1124/dmd.114.06217.
- Rencic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev*. 1997;29(1-20):413-580. doi:10.3109/03602539709037591.
- Dan GA, Antoni Martinez-Rubio A, Agewal S, et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20(5):731-2an. doi:10.1093/europace/eux373.
- Herink MC, Zhuo YF, Williams CD, et al. Clinical management of pharmacokinetic drug interactions with direct oral anticoagulants (DOACs). *Drugs*. 2019;79(15):1625-34. doi:10.1007/s40265-019-01183-0.
- Zimetbaum P. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2012;125:381-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019927.
- Ahrens I, Peter K, Lip GY, et al. Development and clinical applications of novel oral anticoagulants. Part II. Drugs under clinical investigation. *Discov Med*. 2012;13(73):445-50.
- Wessler J, Grip L, Mendell J, et al. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2495. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.058.
- Groenendaal D, Strabach G, Garcia-Hernandez A, et al. The pharmacokinetics of dorexaban (YM150), an oral direct factor Xa inhibitor, are not affected by ketoconazole, a strong inhibitor of CYP3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014;3(3):194-201. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04346.x.
- Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, et al. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1341-50. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.068.
- Mendell J, Zahir H, Ridout G, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs (amiodarone, digoxin, quinidine, atorvastatin and verapamil) involving P-glycoprotein (P-gp), an efflux transporter, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor (abstr). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:E1510. doi:10.1016/S0735-1097(11)61510-6.
- Rodrigues AD. Prioritization of clinical drug interaction studies using *in vitro* cytochrome P450 data: proposed refinement and expansion of the "rank order" approach. *Drug Metab Lett*. 2007;1:31-5. doi:10.2174/18723120779814247.
- Konieczny K, Dorian P. Clinically Important Drug-Drug Interactions Between Antiarrhythmic Drugs and Anticoagulants. *J Innov Cardiac Rhythm Manage*. 2019;10(3):3552-9. doi:10.19102/icrm.2019.100304.
- Canadian Pharmacists Association. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. 2018 edition. Toronto, Canada: Canadian Pharmacists Association. ISBN: 1772410047 (ISBN13: 9781772410044).
- 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. doi:10.1093/europace/euv309.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
- Dabigatran etexilate mesylate (Pradaxa) [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2018.
- Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost*. 2011;9(11):2168-75. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04498.x.
- Kubitza D, Becka M, Roth A, et al. Absence of clinically relevant interactions between rivaroxaban — an oral, direct Factor Xa inhibitor — and digoxin or atorvastatin in healthy subjects. *J Int Med Res*. 2012;40(5):1688-707. doi:10.1177/030006051204000508.
- Lupercio L, Romero J, Peltzer B, et al. Efficacy and Safety Outcomes of Direct Oral Anticoagulants and Amiodarone in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2018;131(5):573.e1-e8. doi:10.1016/j.amjmed.2017.11.047.
- Hartter S, Sennewald R, Nehmiz G, et al. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:1053-62. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04453.x.
- Frost C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;75:476-87. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04369.x.
- Kim M, Son H, Noh K, et al. Effects of Verapamil and Diltiazem on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban. *Pharmaceutics*. 2019;11:E133. doi:10.3390/pharmaceutics11030133.
- Hanigan S, Das J, Pogue K, et al. The Real World Use of Combined P-glycoprotein and Moderate CYP3A4 Inhibitors With Rivaroxaban or Apixaban Increases Bleeding. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):636-43. doi:10.1007/s11239-020-02037-3.
- Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J*. 2018;39:2314-25. doi:10.1093/eurheartj/ehy060.
- Caldeira D, Barra M, Santos AT, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100(7):550-6. doi:10.1136/heartjnl-2013-305288.
- Khoury T, Ayman AR, Cohen J, et al. The complex role of anticoagulation in cirrhosis: an updated review of where we are and where we are going. *Digestion*. 2016;93(2):149-59. doi:10.1159/000442877.
- Liakoni E, Ratz Bravo AE, Krahenbuhl S. Hepatotoxicity of new oral anticoagulants (DOACs). *Drug Saf*. 2015;38(8):711-20. doi:10.1007/s40264-015-0317-5.
- Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, et al. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;24(11):967-77. doi:10.2147/TCRM.S84210.