

Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность

И.Н. Сычев^{1,2}, Л.В. Федина^{1,2}, fedina201368@gmail.com, Д.А. Габриелян¹, Т.Д. Растворова¹, Е.В. Стригункова¹, К.Б. Мирзаев¹, Д.А. Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания являются самой распространенной причиной смерти в мире. В течение почти 60 лет антагонисты витамина К (АВК) были основой антикоагулянтной терапии, но в последние годы антикоагулянтами выбора стали прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), т. к. они имеют множество хорошо известных преимуществ: более предсказуемый антикоагулянтный эффект, отсутствие необходимости в подборе дозы (есть необходимость в коррекции дозы только при нарушениях функции почек), рутинного лабораторного контроля фармакодинамического эффекта (за исключением особых клинических ситуаций), меньшая частота клинически значимых взаимодействий с лекарственными средствами по сравнению с варфарином и меньшая зависимость от генетических особенностей пациента. Основными показаниями к ПОАК являются: профилактика венозной тромбоземболии у пациентов, перенесших эндопротезирование суставов нижних конечностей, профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, лечение и профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА). Введение прямых пероральных антикоагулянтов долгое время считалось крупным терапевтическим достижением в основном потому, что они не требуют терапевтического мониторинга. Несмотря на это, ПОАК, как и антагонисты витамина К, все еще могут вызывать большие и клинически значимые небольшие кровотечения даже при правильном применении. Учитывая, что пациенты с ПОАК часто старше и имеют множественные сопутствующие заболевания, широко распространена полипрагмазия. Лекарственные взаимодействия с участием ПОАК вносят важный вклад в повышенный риск кровотечения. Осведомленность об этих лекарственных взаимодействиях и способах их решения имеет решающее значение для оптимизации лечения при одновременном снижении риска кровотечения. В этом обзоре представлен обзор метаболизма ПОАК, наиболее распространенных препаратов, которые могут взаимодействовать с ПОАК, и способов устранения этих взаимодействий.

Ключевые слова: пероральные антикоагулянты, межлекарственные взаимодействия, CYP3A4, Р-гликопротеин, кровотечения

Благодарности: работа была поддержана грантом РНФ №22-15-00251 «Персонализированное применение прямых пероральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода».

Для цитирования: Сычев И.Н., Федина Л.В., Габриелян Д.А., Растворова Т.Д., Стригункова Е.В., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность. *Медицинский совет.* 2022;16(17):52–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in the context of polypragmasy: a course to safety

Igor N. Sychev^{1,2}, Ludmila V. Fedina^{1,2}, fedina201368@gmail.com, David A. Gabrielyan¹, Tatiana D. Rastvorova¹, Eugeniya V. Strigunkova¹, Karin B. Mirzayev¹, Dmitry A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia

Abstract

Cardiovascular disease is the most common cause of death in the world. For almost 60 years vitamin K antagonists (VKAs) have been the mainstay of anticoagulant therapy, but in recent years direct oral anticoagulants (DOACs) have become the anticoagulant of choice, as they have many well-known advantages: more predictable anticoagulant effect, no need for dose selection (there is a need for dose adjustment only for renal dysfunction), routine laboratory monitoring of pharmacodynamic effect (except in special clinical situations), less frequency of clinically significant drug interactions compared with warfarin, and less dependence on patient genetic characteristics. The main indications for DOACs are: prevention of venous thromboembolism in patients who have undergone endoprosthesis of lower limbs, prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation, treatment and prevention of recurrent deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism. The administration of direct oral anticoagulants (DOACs) has long been considered a major therapeutic advance, mainly because they do not require thera-

peutic monitoring. Despite this, POACs, like vitamin K antagonists, can still cause major and clinically significant minor bleeding, even when used correctly. Considering that POAC patients are often older and have multiple comorbidities, polypragmasy is widespread. Drug interactions involving POACs are important contributors to the increased risk of bleeding. Awareness of these drug interactions and how to address them is critical to optimizing treatment while reducing the risk of bleeding. This review provides an overview of POAC metabolism, the most common drugs that may interact with POACs, and ways to eliminate these interactions.

Keywords: DOAC, interdrug interactions, CYP3A4, P-glycoprotein, bleeding

Acknowledgements: the work was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 22-15-00251. "Personalized Use of Direct Oral Anticoagulants Based on the Pharmacogenomic Approach".

For citation: Sychev I.N., Fedina L.V., Gabrielyan D.A., Rastvorova T.D., Strigunkova E.V., Mirzayev K.B., Sychev D.A. Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in the context of polypragmasy: a course to safety. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(17):52–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития медицины все более актуальной становится проблема назначения большого количества лекарственных препаратов (ЛП) [1]. Это может быть обусловлено наличием сопутствующих заболеваний (полиморбидность), доступностью лекарств, а также клиническими рекомендациями, руководствами профессиональных медицинских обществ и стандартами лечения, содержащими в некоторых случаях рекомендации по применению комплексной терапии более чем 5 ЛП только по одному показанию, эффективность которых соответствует высоким уровням доказательности. Все это неизбежно приводит к полипрагмазии (от греч. *poly* – много + *pragma* – предмет, вещь).

Частота полипрагмазии имеет непрерывную тенденцию к росту, что сопровождается развитием неблагоприятных побочных реакций (НПР), приводит к увеличению сроков госпитализации, финансовых расходов на лечение и риска смерти [2]. Результаты метаанализа 47 исследований продемонстрировали значительное повышение риска смерти от любых причин в зависимости от количества принимаемых ЛП: 5 и более ЛП было связано с повышением риска в 1,31 раза, 6–9 ЛП – в 1,59 раза; 10 и более – возрастание риска в 1,96 раза [3].

Пероральные антикоагулянты (ПОАК) – современная группа антикоагулянтов, применяющихся как для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), так и для профилактики тромбозов, потребность в назначении которых растет из года в год [4].

Подавляющее большинство пациентов с ФП имеют сопутствующие заболевания (СД, заболевания органов дыхания, заболевания органов пищеварения, заболевания почек, хроническая анемия), 50% которых приходится на почечную недостаточность [5]. Пациенты с ФП и почечной недостаточностью составляют примерно 50% и особенно подвержены риску развития межлекарственных взаимодействий [1]. Полипрагмазия у пациентов с неклапанной ФП встречается в 40–77% и может привести к развитию потенциальных межлекарственных взаимодействий [2].

Лекарственное взаимодействие (ЛВ) – это изменение эффективности и/или безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС. Выделяют следующие типы ЛВ: фармацевти-

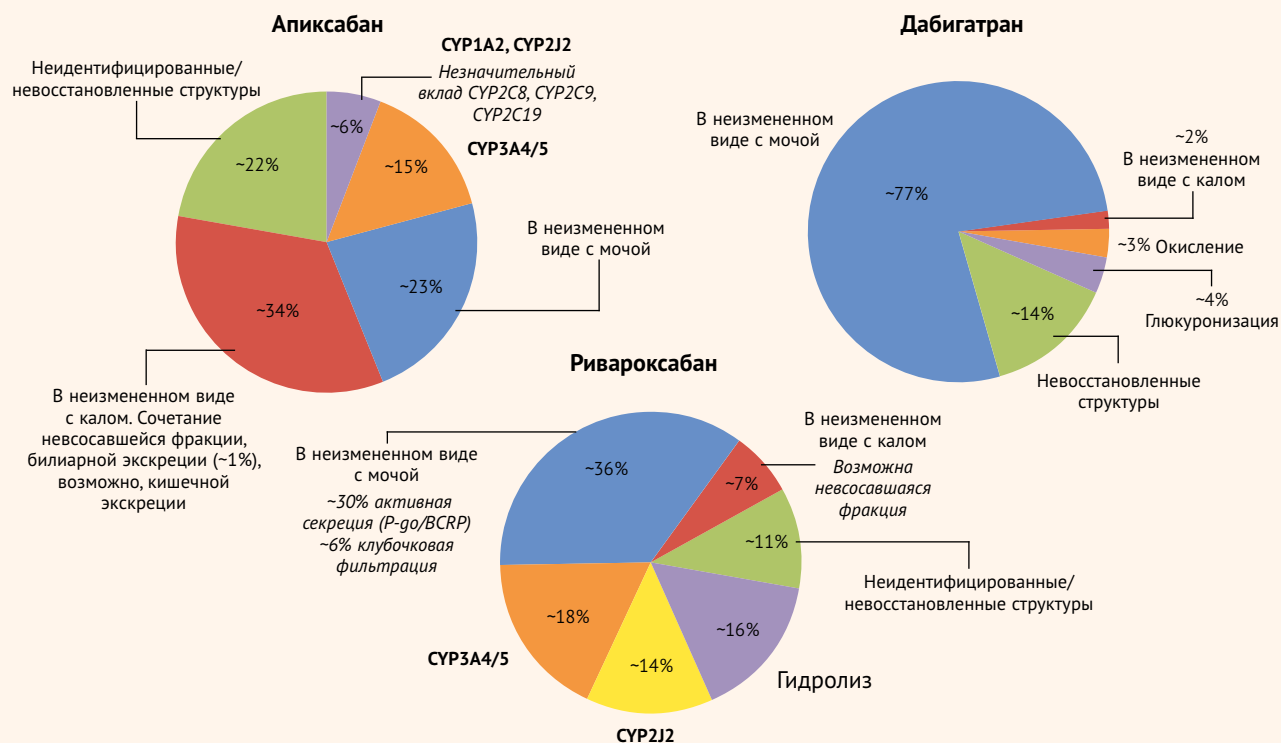
ческое (в основе лежат физико-химические реакции между ЛП еще до поступления в организм, например, смешивание препаратов в одной инфузионной среде); фармакокинетическое (изменение плазменной концентрации ЛС), фармакодинамическое (изменение механизма действия ЛС на уровне молекул-мишеней) [6].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Для обеспечения эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии важно понимать особенности фармакокинетики и фармакодинамики ПОАК. Антикоагулянтный эффект ПОАК обусловлен обратимым и селективным связыванием и ингибированием активных факторов свертывания крови. Для ривароксабана и апиксабана мишенью является активный центр Ха-фактора в свободном состоянии и в протромбиназном комплексе (комплекс Ха, Va и Ca^{2+}), при этом апиксабан (K_i – 0,08 нмоль/л) является более мощным ингибитором Ха-фактора по сравнению с ривароксабаном (K_i – 0,4 нмоль/л) [7]. Для дабигатрана (K_i – 4,5 нмоль/л) мишенью является активный центр тромбина (IIa-фактор) [7]. Связывая эти звенья, ПОАК препятствуют образованию фибрина из фибриногена и дальнейшему формированию тромба [7]. Все ПОАК (включая дабигатран, ривароксабан и апиксабан) являются субстратами Р-гликопротеина (Р-гр), трансмембранного белка-транспортера, который осуществляет эффлюкс антикоагулянтов из просвета желудочно-кишечного тракта, а также участвует в их печеночной и почечной элиминации [7, 8]. Кроме того, ривароксабан и апиксабан имеют CYP450-опосредованный метаболизм (ривароксабан в основном через CYP3A4 (~18%), с незначительным участием CYP2J2 (~14%), а апиксабан метаболизируется через CYP3A4 (~15%) и в меньшей степени через CYP2C19, CYP1A2, CYP2C8 и CYP2C9 (рис. 1) [7, 8]. Препараты, индуцирующие Р-гр или CYP3A4, могут снижать концентрацию ПОАК в плазме, и, наоборот, препараты, ингибирующие Р-гр или CYP3A4, могут повышать концентрацию ПОАК в плазме [9].

Потенциальные лекарственные взаимодействия ПОАК у пациентов с ФП составляют 53%. Из них фармакодинамические лекарственные взаимодействия составляют

● **Рисунок 1.** Основные пути клиренса/элиминации прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК)
 ● **Figure 1.** Main routes of clearance/elimination of direct oral anticoagulants (DOACs)



48%, а фармакокинетические – 5%. Они обусловлены изменением плазменной концентрации ПОАК на уровне всасывания, распределения, метаболизма и выведения [10]. Так, совместный прием ингибиторов CYP3A4 и/или P-гр (4% от всех ЛВ ПОАК) может привести к повышению плазменной концентрации ПОАК и, соответственно, увеличению риска кровотечений. Напротив, совместный прием ПОАК и индукторов CYP3A4 и/или P-гр (1% от всех ЛВ ПОАК) потенциально приводит к снижению концентрации ПОАК в плазме крови и увеличивает риск инсульта или системной тромбоэмболии у пациентов с ФП [10].

Исходя из этих данных, межлекарственные взаимодействия ПОАК по клинической значимости можно разделить на 3 уровня:

1. Высокая степень значимости – потенциально опасные межлекарственные взаимодействия; риск от совместного применения ЛС превышает пользу для пациента, поэтому следует в большинстве случаев избегать подобных комбинаций или ограничивать дозу. Высокой степенью клинической значимости обладают фармакодинамические ЛВ (рис. 2) [10].
2. Средняя степень значимости – потенциальные межлекарственные взаимодействия, которые требуют более тщательного клинико-лабораторного и инструментального контроля за эффективностью и безопасностью. Фармакокинетические ЛВ на уровне изменения активности изоферментов семейства P-450 под влиянием ингибиторов CYP3A4 имеют среднюю степень клинической значимости (рис. 3) [10].
3. Низкая степень значимости – взаимодействия с минимальным клиническим значением. Низкой степенью клинической значимости обладают фармакокинетические ЛВ в результате одновременного применения индукторов CYP3A4/P-гр и ПОАК (рис. 4) [10].

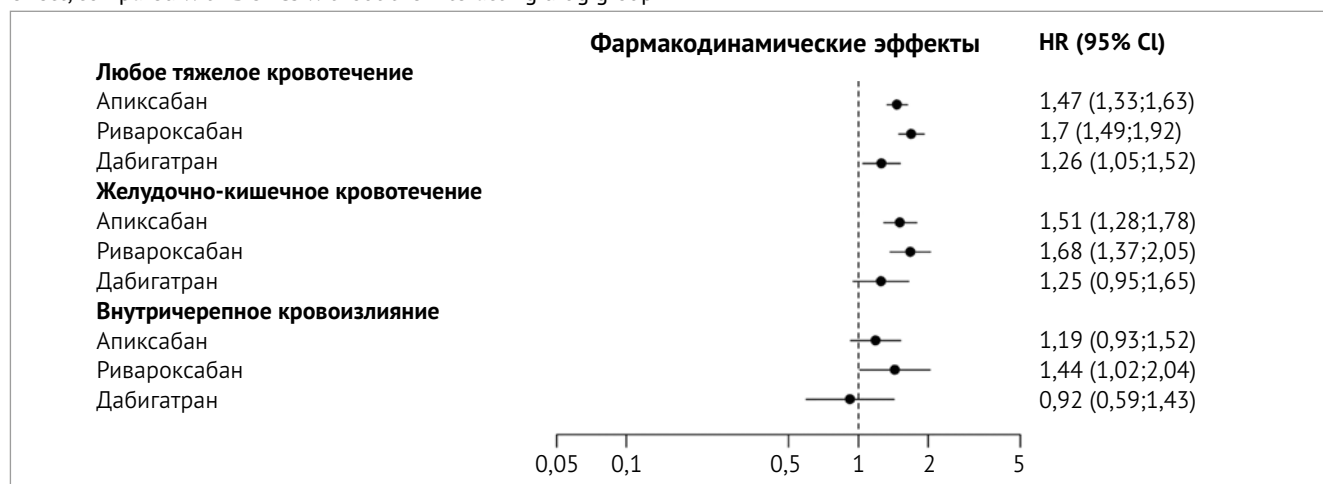
3. Низкая степень значимости – взаимодействия с минимальным клиническим значением. Низкой степенью клинической значимости обладают фармакокинетические ЛВ в результате одновременного применения индукторов CYP3A4/P-гр и ПОАК (рис. 4) [10].

Влияние абдоминальных хирургических вмешательств на всасывание, биодоступность и эффективность пероральных антикоагулянтов

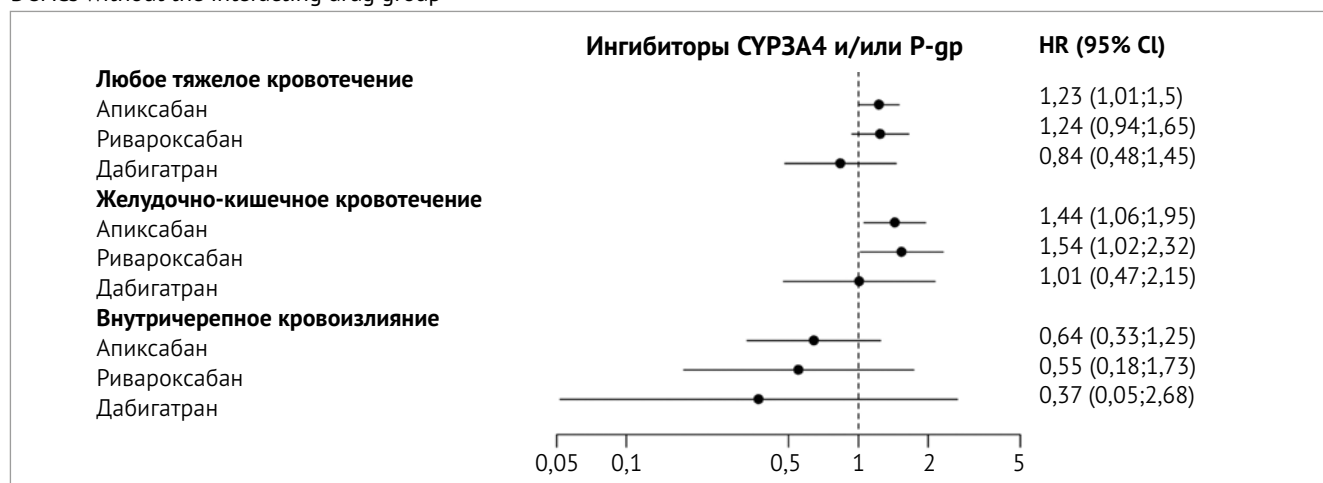
Многие коморбидные пациенты, перенесшие обширные резекции или шунтирующие операции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), получают антикоагулянтную терапию по различным показаниям, включая неклапанную ФП и профилактику послеоперационных тромбоэмболических осложнений. Такие операции на органах ЖКТ (частичная резекция желудка, тотальная гастрэктомия, шунтирование желудка по Ру, дистальная резекция тонкого кишечника с развитием синдрома короткой кишки, колэктомия) могут изменять всасывание и биодоступность ПОАК [11].

Ривароксабан – липофильный и слабо растворимый ПОАК, всасывание которого происходит преимущественно, в желудке (рис. 5) [11]. Совместный прием пищи и ривароксабана в дозе 15–20 мг приводит к повышению биодоступности >80% вследствие снижения моторики и увеличения времени нахождения препарата в желудке. У пациентов после бариатрических операций в результате уменьшения объема желудка и ограничения калорийности питания возможно снижение всасывания ривароксабана. У пациентов с ФП, подвергшихся частичной

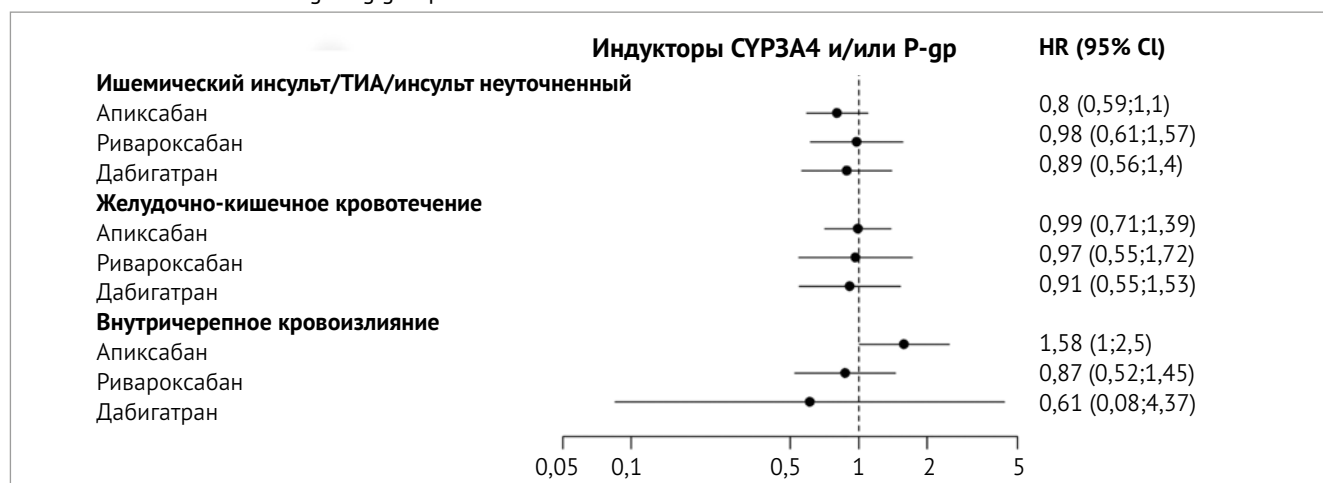
- **Рисунок 2.** Скорректированные коэффициенты опасности исходов, связанных с совместным лечением ПОАК и взаимодействующими препаратами с фармакодинамическим эффектом, по сравнению с группой ПОАК без взаимодействующих препаратов
- **Figure 2.** Adjusted hazard ratios of outcomes related to co-treatment with DOACs and interacting drugs with pharmacodynamic effect, compared with DOACs without the interacting drug group



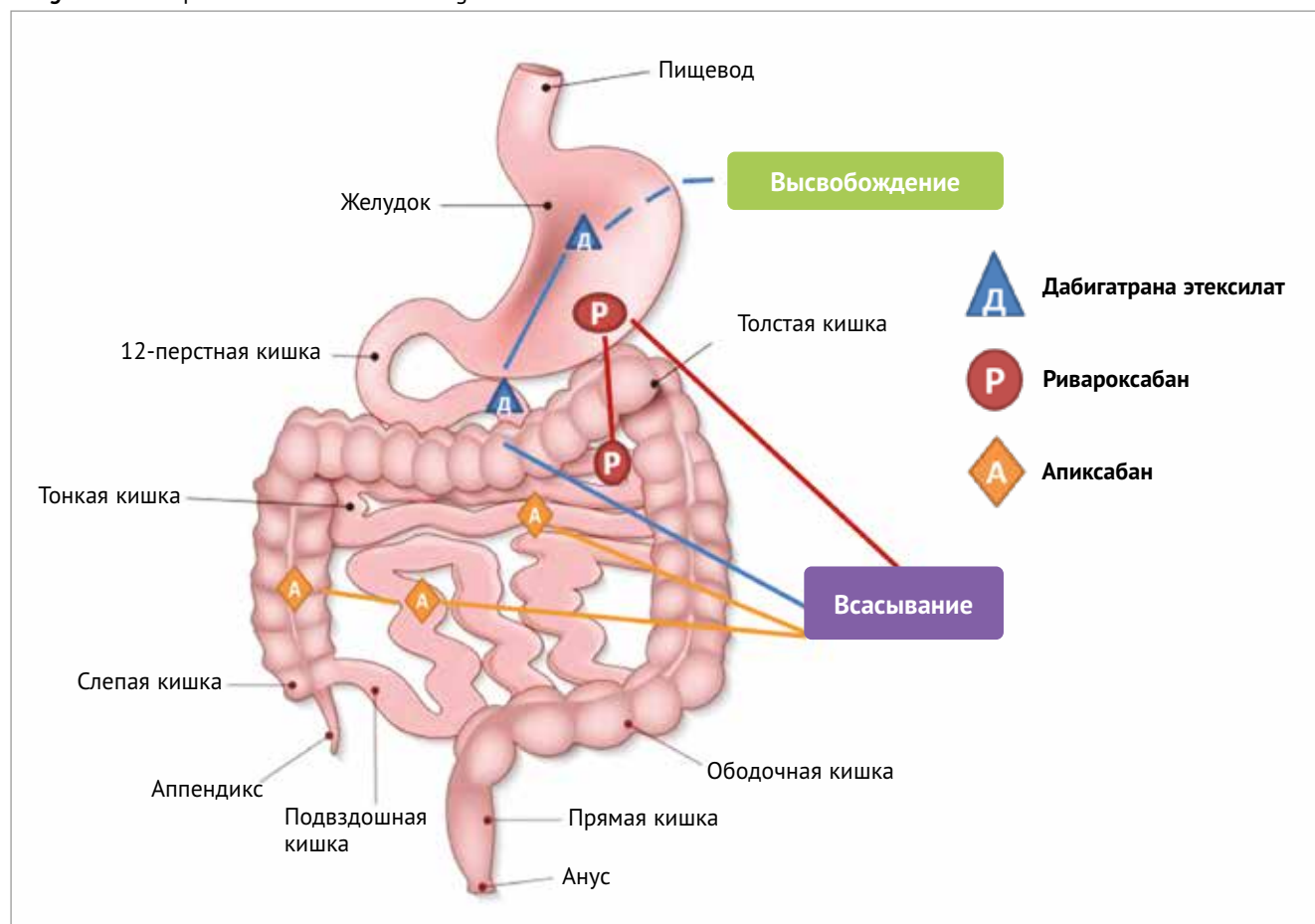
- **Рисунок 3.** Скорректированные коэффициенты опасности исходов, связанных с совместным лечением ПОАК и ингибиторов CYP3A4/P-гр, по сравнению с группой ПОАК без взаимодействующих препаратов
- **Figure 3.** Adjusted hazard ratios of outcomes related to co-treatment with DOACs and CYP3A4/P-gp inhibitors, compared with DOACs without the interacting drug group



- **Рисунок 4.** Скорректированные коэффициенты опасности исходов, связанных с совместным лечением ПОАК и индукторов CYP3A4/P-гр, по сравнению с группой ПОАК без взаимодействующих препаратов
- **Figure 4.** Adjusted hazard ratios of outcomes related to co-treatment with DOACs and CYP3A4/P-gp inducers, compared with DOACs without the interacting drug group



● **Рисунок 5.** Уровни всасывания пероральных антикоагулянтов
 ● **Figure 5.** Absorption levels of oral anticoagulants



и тотальной гастрэктомии, возможно снижение биодоступности ривароксабана на 56%. Это может привести к снижению плазменной концентрации препарата и повышению риска развития тромboэмболических осложнений [11].

Апиксабан всасывается на всем протяжении ЖКТ, при этом около 55% всасывания приходится на дистальный отдел тонкой кишки и восходящую ободочную кишку (рис. 5) [11]. В связи с этим резекция тонкого кишечника или правосторонняя гемиколэктомия могут привести к снижению всасывания апиксабана и, соответственно, снижению плазменной концентрации и эффективности антикоагулянтной терапии [11].

Дабигатрана этексилат обладает pH-зависимым всасыванием в желудке и проксимальных отделах кишечника, поэтому следует избегать его применения у пациентов после резекции этих отделов ЖКТ, в т. ч. после бариатрических операций, поскольку повышение pH в результате уменьшения секреции соляной кислоты снижает всасывание и биодоступность дабигатрана. У пациентов с установленным назогастральным зондом, гастростомой, еюностомой применение дабигатрана нецелесообразно, поскольку капсулы дабигатрана этексилата нельзя измельчать, вскрывать и разламывать. Это приведет к значительному увеличению биодоступности (+75%), повышению плазменной концентрации дабигатрана и значитель-

ному риску кровотечений. Апиксабан и ривароксабан могут быть измельчены и введены через назогастральный зонд без риска изменения биодоступности [11].

Фармакокинетическое взаимодействие пероральных антикоагулянтов на уровне всасывания

Совместный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) или H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов с дабигатраном может снижать биодоступность последнего на 12–30%, т. к. его абсорбция зависит от кислой среды [12]. Это может привести к снижению плазменной концентрации препарата и повышению риска тромboэмболических осложнений. Биодоступность апиксабана и ривароксабана при приеме с ИПП и H₂-блокаторами гистаминовых рецепторов не изменяется [12].

Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов

Фармакокинетическое взаимодействие с пищей на уровне метаболизма

Сок грейпфрута является мощным ингибитором CYP3A4. Его совместный прием с ривароксабаном и апиксабаном (субстраты CYP3A4) может привести к увеличению плазменной концентрации данных препаратов и, следовательно, повышению риска кровотечений. Аналогичным свойством обладают имбирь и чеснок [13].

Фармакодинамическое взаимодействие с пищей на уровне метаболизма

Ромашка аптечная в своем составе содержит кумарины, которые могут усиливать антикоагулянтный эффект всех ПОАК. Данное взаимодействие может привести к увеличению риска кровотечений [13].

Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов с антимикробными препаратами

Большое значение имеют лекарственные взаимодействия между ПОАК и антибактериальными препаратами (АБП) или антимикотиками. Такие взаимодействия могут быть как фармакокинетическими, так и фармакодинамическими.

Фармакокинетические взаимодействия

Типичным примером фармакокинетического взаимодействия является рифампицин. Рифампицин – индуктор CYP3A4 и P-гр. При совместном применении рифампицина и ПОАК, которые являются субстратами CYP3A4 и P-гр, снижается плазменная концентрация дабигатрана, ривароксабана, апиксабана на 66, 50, 42% соответственно. Снижение плазменной концентрации ПОАК представляет собой фактор риска тромбозмимических осложнений¹ [12].

Рекомендации. Альтернативой рифампицину можно рассматривать антибактериальные средства из группы бета-лактамов (за исключением цефоперазона/сульбактама), которые не влияют на метаболизм ПОАК. Также необходимо учитывать СКФ.

Кларитромицин и эритромицин, АБП из группы макролидов, являются сильными ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина Р. При их совместном применении с ПОАК замедляется метаболизм и выведение антикоагулянтов. В результате взаимодействия повышаются плазменные концентрации дабигатрана, апиксабана, ривароксабана на 20, 30 и 54% соответственно. Повышение плазменной концентрации ПОАК увеличивает вероятность геморрагических осложнений² [12].

Рекомендации. Азитромицин, также относящийся к группе макролидов, является более слабым ингибитором CYP3A4 и P-гр и, соответственно, в меньшей степени будет влиять на плазменные концентрации ПОАК. Также необходимо учитывать СКФ.

Фторхинолон ципрофлоксацин является слабым ингибитором CYP3A4, и при совместном его назначении с апиксабаном и ривароксабаном возможно повышение плазменной концентрации прямых ингибиторов фактора Ха и риска геморрагических осложнений³ [14].

Рекомендации. Такие представители фторхинолонов, как левофлоксацин и моксифлоксацин, в меньшей степени влияют на систему CYP3A4 и при совместном назначении с ПОАК не увеличивают риск клинически значимых лекарственных взаимодействий.

Такие широко применяемые антимикотики группы азолов, как кетоконазол, итраконазол, вориконазол, являются сильными ингибиторами P-гр/CYP3A4. При их совместном применении с ПОАК увеличивается концен-

трация дабигатрана в 2,4 раза, ривароксабана – в 1,7 раза, апиксабана – в 1,6 раза. Данное фармакокинетическое взаимодействие повышает риск геморрагических осложнений⁴ [12].

Рекомендации. В качестве альтернативы можно использовать другой антимикотик из группы азолов – флуконазол (умеренный ингибитор P-гр/CYP3A4) или антимикотики из группы эхинокандинов – анидулафунгин (слабый ингибитор P-гр/CYP3A4), которые в меньшей степени изменяют концентрацию ПОАК.

Фармакодинамические взаимодействия

Ингибиторозащищенный цефалоспориин III поколения цефоперазон/сульбактам содержит в структуре N-метилтиотетразоловую цепь, которая ингибирует фермент витамин-К-эпоксидредуктазу, в результате чего в печени нарушается синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X). При совместном назначении цефоперазона/сульбактама и ЛП, влияющих на коагуляционное звено гемостаза, в частности ПОАК, увеличивается риск геморрагических осложнений⁵.

Рекомендации. В этой ситуации предпочтительно применение других ингибиторозащищенных цефалоспоринов, не оказывающих влияния на систему гемостаза (цефтазидим/авибактам, цефепим/сульбактам).

Тигециклин, АБП из группы глицилциклинов, снижает уровень фибриногена, что ведет к гипокоагуляции (рис. 6) [15]. При совместном назначении тигециклина и ПОАК повышается риск геморрагических осложнений [15].

Рекомендации. При лечении серьезных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, рассмотреть назначение более безопасной альтернативы тигециклину, например цефтаролина, не оказывающего влияния на систему гемостаза.

Линезолид – препарат из группы оксазолидинонов, обладающий активностью в отношении грамположительных бактерий, в т. ч. устойчивых к другим антибиотикам. С одной стороны, при применении линезолида более двух недель и/или при повышении показателей плазменной концентрации > 7 мг/л высока вероятность развития миелосупрессии (тромбоцитопения)⁶. С другой стороны, являясь слабым обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы, линезолид повышает содержание серотонина и снижает серотонинопосредованную агрегацию тромбоцитов, в результате чего нарушается тромбоцитарное звено гемостаза. При совместном применении линезолида и ПОАК повышается риск геморрагических осложнений [15, 16].

Рекомендации. При лечении больных с инфекциями кожи и мягких тканей, вызванными MRSA, которые одновременно получают ПОАК, более безопасным с точки зрения лекарственных взаимодействий будет назначение, например, цефтаролина, не оказывающего влияние на тромбоцитарное звено гемостаза. Эксперты рекомен-

¹ Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. Available at: <https://www.drugs.com>.

² Sanford Guide – Antimicrobial Stewardship. Available at: <https://www.sanfordguide.com>.

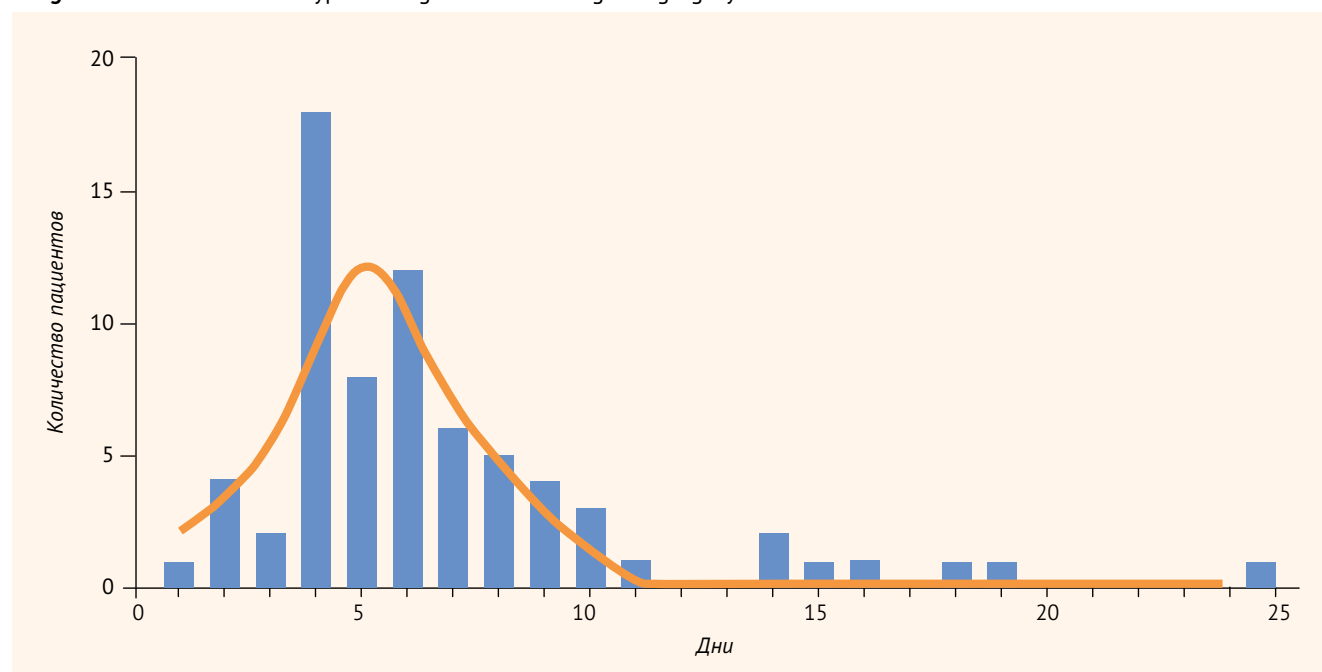
³ Ibid.

⁴ Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. Available at: <https://www.drugs.com>.

⁵ Ibid.

⁶ Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

● **Рисунок 6.** Время до возникновения гипофибриногенемии от начала приема тигециклина
 ● **Figure 6.** Time to onset of hypofibrinogenemia after beginning tigecycline treatment



дуют регулярно проводить терапевтический лекарственный мониторинг при использовании линезолида у пациентов в критическом состоянии. Для оптимального воздействия препарата и минимизации гематологической токсичности рекомендуется поддерживать C_{min} линезолида в пределах от 2 до 7 мг/л [17].

Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов с нестероидными противовоспалительными препаратами и антиагрегантами

Фармакодинамическое взаимодействие

Механизм действия НПВС связан с ингибированием ЦОГ-1 в тромбоцитах, в результате которого снижается синтез тромбоксана A₂ и нарушается агрегация тромбоцитов. Антиагреганты (клопидогрел) тормозят агрегацию тромбоцитов, блокируя связывание АДФ с P2Y₁₂-рецепторами на мембране тромбоцитов и предотвращая активацию фибриногенсвязывающих белков. При совместном назначении ПОАК с ЛП, влияющими на тромбоцитарное звено гемостаза (НПВС, антиагреганты), повышается риск геморрагических осложнений⁷ [12, 15, 18].

Рекомендации. В качестве альтернативы НПВС можно применить парацетамол, механизм действия которого не связан с влиянием на систему гемостаза, и, соответственно, не приведет к повышению риска кровотечений.

Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов с антиаритмическими препаратами

Фармакокинетическое взаимодействие

Блокаторы Са-каналов (верапамил, дилтиазем) и блокатор К-каналов, относящийся к III классу антиаритмических средств – амиодарон, являются умеренными ингиби-

торами CYP3A4 и сильными ингибиторами Р-гр. Учитывая это, одновременный прием антиаритмических препаратов с ПОАК может снижать метаболизм и повышать биодоступность ПОАК, что приведет к увеличению плазменной концентрации дабигатрана в 2,1 раза, апиксабана – в 1,3 раза, ривароксабана – в 1,4 раза и, соответственно, повышению риска геморрагических осложнений⁸ [2].

Межлекарственное взаимодействие пероральных антикоагулянтов с гиполипидемическими средствами

Фармакокинетическое взаимодействие

Такие гиполипидемические средства, как аторвастатин, симвастатин и ловастатин, являются умеренными ингибиторами CYP3A4 и Р-гр. Их совместный прием со всеми ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) может привести к снижению метаболизма последних, увеличению их концентрации и, следовательно, повышению риска кровотечений [14, 19].

Рекомендации. Рассмотреть возможность замены на флувастатин (субстрат CYP2C19), розувастатин, правастатин (не метаболизируются в печени с участием ферментов цитохрома Р450).

Фармакокинетическое взаимодействие пероральных антикоагулянтов с алкоголем

По рекомендациям ВОЗ безопасная доза потребления алкоголя определяется исходя из стандартной дозы, равной 10 г чистого этилового спирта⁹. Для разных спиртосодержащих напитков стандартная доза эквивалентна:

- 200–250 мл светлого пива с содержанием алкоголя 4,5–5 объемных %
- 100 мл сухого вина крепостью 10–13 объемных %

⁷ Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

⁸ Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

⁹ WHO/Europe. Режим доступа: <https://www.who.int/europe>.

■ 25–30 мл крепкого 40%-ного алкоголя (водка, бренди, виски, коньяк и др.).

Алкоголь ≥ 8 доз в неделю является ингибитором всех изоферментов цитохрома P450, что при совместном приеме с ПОАК может привести к повышению плазменной концентрации ривароксабана и апиксабана¹⁰.

Согласно рекомендациям ESC 2020 по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий, избыток алкоголя является фактором риска возникновения кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты (с низкой приверженностью, заболеваниями печени, варикозным кровотечением и риском серьезной травмы) [20].

Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов с психотропными препаратами

Депрессия – патологическое состояние длительно (более 2 нед. подряд) снижения настроения, сопровождающееся уменьшением физической и интеллектуальной активности (МКБ-10).

Депрессивные состояния являются наиболее частой формой психической патологии у пациентов общемедицинских учреждений как амбулаторной, так и госпитальной сети – от 5,9 до 24,9% [21]. Соответственно, антидепрессанты – одна из наиболее часто назначаемых групп ЛП, что повышает риск межлекарственных взаимодействий.

Фармакокинетические взаимодействия

Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – флуоксетин, пароксетин и сертралин являются ингибиторами CYP3A4/P-гр, что может влиять на плазменную концентрацию ПОАК при их совместном применении: возможно повышение плазменной концентрации и, следовательно, увеличение риска кровотечений [14, 19].

Зверобой известен своим антидепрессивным эффектом. При этом экстракт зверобоя – наиболее хорошо изученное лекарственное растение, в дозировке > 1 мг/сут индуцирующее изоферменты цитохрома P450, в особенности CYP3A4, за счет содержания гиперфорина в своем составе (рис. 7) [22]. Совместное применение препаратов зверобоя с апиксабаном и ривароксабаном приводит к снижению их плазменной концентрации на 50% и, следовательно, снижению эффективности данных препаратов (повышается риск тромбозов) [13, 22].

Фармакодинамические взаимодействия

Антидепрессанты из группы СИОЗС – флуоксетин, пароксетин, сертралин и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадренина (ИОЗСН) – дулоксетин, венлафаксин за счет влияния на концентрацию серотонина снижают серотонин-индуцированную агрегацию тромбоцитов. В связи с этим комбинация ПОАК и СИОЗС или ИОЗСН потенциально увеличивает риск развития кровотечений¹¹.

Рекомендации. Следует рассмотреть возможность замены СИОЗС и ИОЗСН на препараты, не влияющие на концентрацию серотонина в крови, – селективные ингибиторы обратного захвата норадренина (СИОЗН) – атомоксетин, ребоксетин или агонист МТ1- и МТ2-рецепторов и антагонист 5-HT2C-рецепторов – агомелатин.

Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов с противосудорожными препаратами

Фармакокинетические взаимодействия

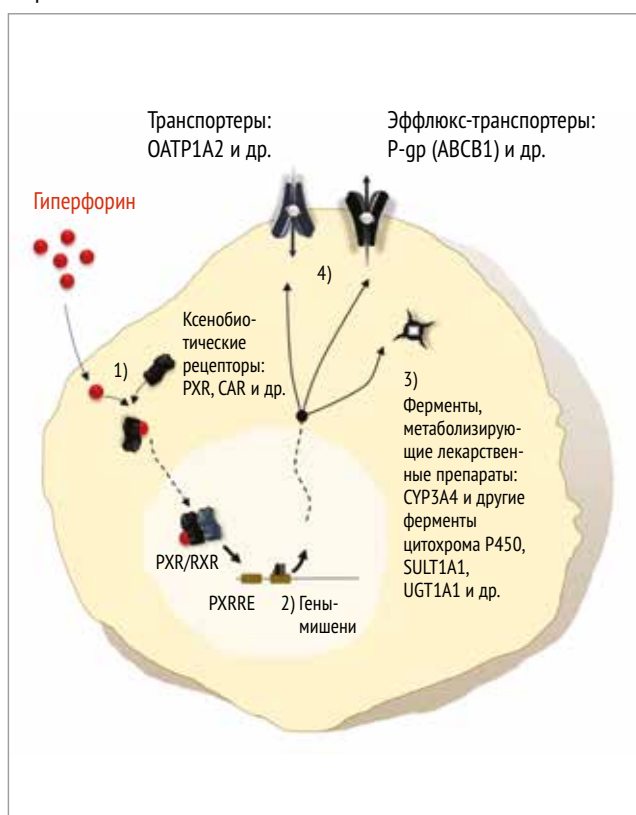
Большое количество противосудорожных препаратов обладают высоким риском межлекарственных взаимодействий за счет активного влияния на Р-гр и ферменты системы цитохрома CYP-450. При одновременном приеме с ПОАК карбамазепин и фенитоин (сильные индукторы CYP3A4/P-гр), топирамат (сильный индуктор CYP3A4), леветирацетам (сильный индуктор Р-гр) могут значительно уменьшить концентрацию дабигатрана, ривароксабана и апиксабана, что является фактором риска развития тромбоэмболических осложнений¹² [12].

Рекомендации. Следует рассмотреть возможность замены данных препаратов на бензодиазепины (клобазан, диазепам, лоразепам).

Фенобарбитал – устаревшее противосудорожное лекарственное средство, которое обладает седативным

¹² Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. Available at: [https://www.drugs.com.com/Cytochrome P450/Drug interaction table](https://www.drugs.com.com/Cytochrome%20P450/Drug%20interaction%20table). Available at: <https://drug-interactions.medicines.u.edu/MainTable.aspx>.

● **Рисунок 7.** Гиперфорин-зависимый механизм фармакокинетических взаимодействий зверобоя
● **Figure 7.** Hyperforin-dependent mechanism of pharmacokinetic interactions of St. John's Wort



¹⁰ Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. Available at: <https://www.drugs.com.com>.

¹¹ Ibid.

эффектом и входит в состав широко применяемых капель для приема внутрь Валокардин и Корвалол. При этом фенobarбитал – сильный индуктор CYP3A4/P-гр. Он активизирует метаболизм дабигатрана, апиксабана и ривароксабана, тем самым уменьшая их плазменную концентрацию, приводя к повышению риска тромбозмобилических осложнений¹³ [12].

Фармакодинамические взаимодействия

Вальпроевая кислота относится к одним из самых широко применяемым противосудорожных препаратов. При этом наиболее часто регистрируемый побочный эффект данного препарата – кровотечения. Отмечено, что вальпроевая кислота может нарушать гемостаз, включая тромбоцитопению, дисфункцию тромбоцитов, снижение уровня фибриногена и фактора фон Виллебранда в плазме. Совместный прием вальпроевой кислоты и препаратов, влияющих на систему гемостаза (антиагреганты, антикоагулянты, НПВС), в частности ПОАК, может привести к значительному увеличению риска кровотечений [15].

¹³ Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. Available at: <https://www.drugs.com>.

Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов и препаратов для лечения COVID-19

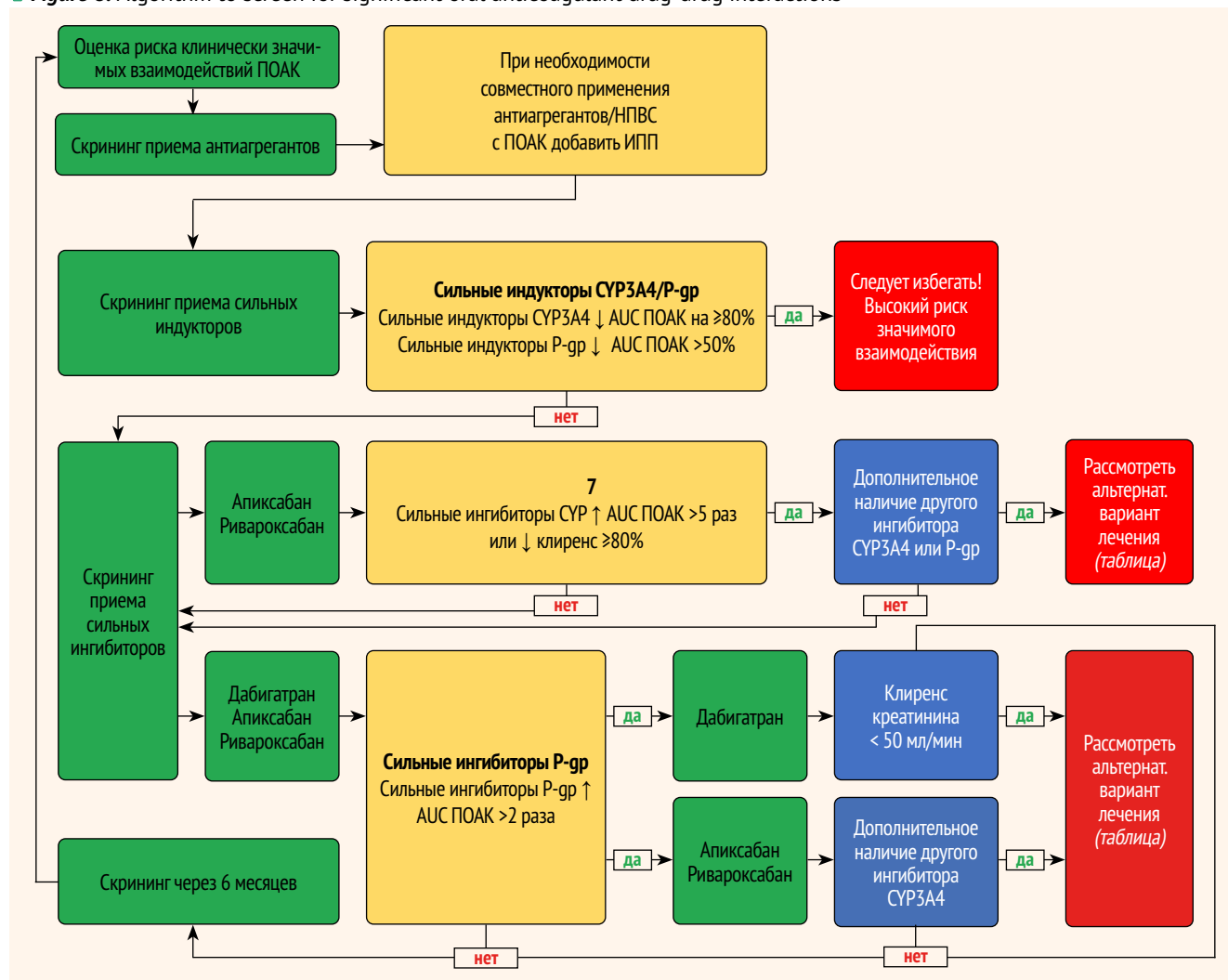
Моноклональные тела. Фармакокинетическое взаимодействие

В настоящее время для лечения осложнений у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 рекомендовано применение тоцилизумаба, эффективность которого связана с тем, что моноклональные антитела, нацеленные на сигнальные пути IL-6, могут потенциально сдерживать воспалительный цитокиновый шторм. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы IL-6 (sIL-6R и mIL-6R) [23]. Интерлейкин-6 индуцирует подавление активности изофермента CYP3A4. Следовательно, тоцилизумаб, устраняя опосредованное IL-6-ингибирование, может действовать как индуктор CYP3A4 и усиливать метаболизм ЛП, являющихся субстратами CYP3A4 [24].

При совместном применении препаратов группы моноклональных антител с ривароксабаном и апиксабаном ожидается снижение плазменной концентрации ПОАК, недостижение терапевтических концентраций и повышение риска тромбозмобилических осложнений [24, 25].

● **Рисунок 8.** Алгоритм скрининга значимых межлекарственных взаимодействий пероральных антикоагулянтов

● **Figure 8.** Algorithm to screen for significant oral anticoagulant drug-drug interactions



● **Таблица.** Взаимодействия пероральных антикоагулянтов с лекарственными препаратами и рекомендации по их совместному применению

● **Table.** Oral anticoagulant interactions with drugs and recommendations for their combined use

ПОАК	Назначаемый ЛП	Механизм взаимодействия	Рекомендации	Клиническая значимость взаимодействия
ПОАК	Апалутамид	Сильный индуктор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Карбамазепин	Сильный индуктор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Энзалутамид	Сильный индуктор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Фенитоин	Сильный индуктор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Рифампицин	Сильный индуктор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Ритонавир	Сильный ингибитор CYP3A4/P-gr	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Экстракт зверобоя	Сильный индуктор CYP3A4	Ограничение <4/сут	Низкая степень значимости
	Сок грейпфрута	Сильный ингибитор CYP3A4	Ограничение до 200 мл	Низкая степень значимости
Апиксабан	Дронедарон	Сильный ингибитор P-gr и умеренный ингибитор CYP3A4	Риск развития кровотечения, контроль	Низкая степень значимости
	Циклоспорин	Сильный ингибитор CYP3A4/P-gr	Допустимая комбинация; контроль развития кровотечения	Низкая степень значимости
	Итраконазол	Сильный ингибитор P-gr и умеренный ингибитор CYP3A4	Рассмотреть альтернативу; при необходимости совместного применения – снижение дозы на 50% от исходной	Высокая степень значимости
	Кетоконазол	Сильный ингибитор P-gr и умеренный ингибитор CYP3A4	Рассмотреть альтернативу; при необходимости совместного применения – снижение дозы на 50% от исходной	Высокая степень значимости
	Нефазодон	Сильный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; если есть – требуется снижение дозы апиксабана на 50% от исходной	Низкая степень значимости
	Позаконазол	Сильный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; в другом случае требуется снижение дозы апиксабана на 50% от исходной	Низкая степень значимости
	Ингибиторы протеаз: • кобицистат • индинавир • нелфинавир • саквинавир	Сильные ингибиторы CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет другого ингибитора; в другом случае требуется снижение дозы апиксабана на 50% от исходной	Низкая степень значимости
	Ингибиторы тирозинкиназы	Сильные ингибиторы CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; если есть – требуется снижение дозы апиксабана на 50% от исходной	Низкая степень значимости
	Верапамил	Сильный ингибитор P-gr и умеренный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора	Низкая степень значимости
	Вориконазол	Сильный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; в другом случае требуется снижение дозы апиксабана на 50% от исходной	Низкая степень значимости
Дабигатран	Амиодарон	Ингибитор P-gr	Рекомендовано применение амиодарона через 2 ч после дабигатрана	Низкая степень значимости
	Циклоспорин	Сильный ингибитор P-gr	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Дронедарон	Ингибитор P-gr	Рекомендовано применение дронедарона через 2 ч после дабигатрана при клиренсе креатинина > 50 мл/мин; у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин – снижение дозы до 75 мг per os 2 p/сут; при клиренсе креатинина < 30 мл/мин – избегать применения	Высокая степень значимости

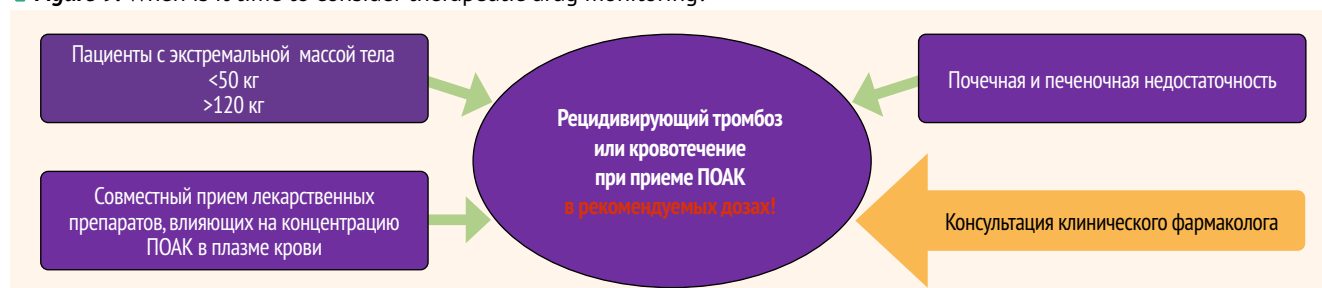
● **Таблица (окончание).** Взаимодействия пероральных антикоагулянтов с лекарственными препаратами и рекомендации по их совместному применению

● **Table (ending).** Oral anticoagulant interactions with drugs and recommendations for their combined use

ПОАК	Назначаемый ЛП	Механизм взаимодействия	Рекомендации	Клиническая значимость взаимодействия
Дабигатран	Кетоконазол	Сильный ингибитор P-gp	Рассмотреть альтернативу; в случае если это невозможно – снижение дозы до 75 мг per os 2 р/сут у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин; при клиренсе < 30 мл/мин – избегать применения	Высокая степень значимости
	Лаплатиниб	Сильный ингибитор P-gp	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Тикагрелор	Ингибитор P-gp	Рекомендовано применение тикагрелора через 2 ч после дабигатрана	Низкая степень значимости
	Верапамил	Ингибитор P-gp	Рекомендовано применение дабигатрана за 2 ч до верапамила	Низкая степень значимости
Ривароксабан	Амиодарон	Слабый ингибитор CYP3A4/P-gp	Риск развития кровотечения, контроль	Низкая степень значимости
	Циклоспорин	Сильный ингибитор CYP3A4/P-gp	Допустимая комбинация с учетом клиренса креатинина не менее 50 мл/мин	Низкая степень значимости
Ривароксабан	Дронедазон	Сильный ингибитор P-gp и умеренный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация с учетом клиренса креатинина не менее 80 мл/мин; если клиренс креатинина < 80 мл/мин – рассмотреть альтернативу	Высокая степень значимости
	Итраконазол	Сильный ингибитор P-gp и умеренный ингибитор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Кетоконазол	Сильный ингибитор P-gp и умеренный ингибитор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Лаплатиниб	Сильный ингибитор P-gp	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Нефазодон	Сильный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; если есть – избегать комбинации	Низкая степень значимости
	Позаконазол	Сильный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; если есть – избегать комбинации	Низкая степень значимости
	Ингибиторы протеаз: • кобицистат • индинавир • нелфинавир • саквинавир	Сильные ингибиторы CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; в другом случае – избегать	Высокая степень значимости
	Ингибиторы тирозинкиназы	Сильные ингибиторы CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; если есть – рассмотреть альтернативу	Высокая степень значимости
	Верапамил	Сильный ингибитор P-gp и умеренный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация при клиренсе креатинина не менее 80 мл/мин; в другом случае рекомендовано применение дилтиазема	Низкая степень значимости
	Вориконазол	Сильный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; в другом случае – избегать комбинации	Низкая степень значимости

● **Рисунок 9.** Когда стоит задуматься о терапевтическом лекарственном мониторинге?

● **Figure 9.** When is it time to consider therapeutic drug monitoring?



Несмотря на то что метаболизм дабигатрана не зависит от CYP3A4, он является субстратом P-гр. Существует риск клинически значимого взаимодействия между тоцилизумабом и дабигатраном в результате индуцированного тоцилизумабом повышения активности P-гр, увеличения экскреции дабигатрана и снижения его клинической эффективности [25].

Рекомендации. При невозможности отмены препаратов группы моноклональных антител необходимо рассмотреть возможность замены ПОАК на низкомолекулярные гепарины (НМГ).

Глюкокортикостероиды. Фармакокинетическое взаимодействие

Механизм действия глюкокортикостероидов (ГКС) при цитокиновом шторме связан с блокированием синтеза широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса. Учитывая, что дексаметазон является индуктором CYP3A4 и P-гр, его совместный прием с ПОАК приведет к повышению метаболизма и экскреции антикоагулянтов, снижению плазменной концентрации и, соответственно, клинической неэффективности и повышению риска тромбоэмболических осложнений¹⁴.

Рекомендации. В качестве альтернативы ПОАК стоит рассмотреть НМГ.

¹⁴ Liverpool COVID-19 Interactions. Available at: <https://www.covid19-druginteractions.org>.

ПОЛИПРАГМАЗИЯ. ЧТО ДЕЛАТЬ?

- Оценить вероятность и значимость лекарственного взаимодействия (рис. 8, табл.) [26]
- Сравните степень такого взаимодействия для препаратов с аналогичными показаниями
- Обсудите возможность замены со специалистом, назначившим эти средства
- Консультация клинического фармаколога (вопрос о терапевтическом лекарственном мониторинге (рис. 9) [26]
- Обсудите с пациентом риски совместного приема ПОАК и препаратов, изменяющих их фармакологические эффекты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные фармакоэпидемиологические исследования установили, что полипрагмазия является основным фактором риска развития нежелательных лекарственных реакций у больных пожилого и старческого возраста. Для более эффективного и безопасного использования ПОАК рекомендовано оценить риски совместного приема ПОАК и препаратов, изменяющих их фармакологические эффекты, и по возможности скорректировать лекарственную терапию, что может потребовать консультации врача – клинического фармаколога.

Поступила / Received 05.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 31.08.2022
Принята в печать / Accepted 02.09.2022



Список литературы / References

1. Payne R.A. The Epidemiology of Polypharmacy. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(5):465–469. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-465>.
2. Foerster K.I., Hermann S., Mikus G., Haefeli W.E. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(8):967–980. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00879-x>.
3. Leelakanok N., Holcombe A.L., Lund B.C., Gu X., Schweizer M.L. Association between Polypharmacy and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2017;57(6):729–738.e10. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002>.
4. Franco Moreno A.I., Martín Díaz R.M., García Navarro M.J. Direct Oral Anticoagulants: An Update. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(5):198–206. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.042>.
5. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В., Горбунов В.М., Романчук С.В., Назарова О.А. и др. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;(6):703–710. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710>.
6. Boytsov S.A., Loukianov M.M., Platonova E.V., Gorbunov V.M., Romanchuk S.V., Nazarova O.A. et al. Efficiency of Influenza Vaccination in Patients with Circulatory System Diseases under Dispensary Observation in Outpatient Clinics: Prospective Followup Monitoring Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;(6):703–710. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710>.
7. Murphy J.E. *Clinical Pharmacokinetics*. 2017. 429 p.
8. Eriksson B.L., Quinlan D.J., Weitz J.I. Comparative Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Oral Direct Thrombin and Factor Xa Inhibitors in Development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(1):1–22. <https://doi.org/10.2165/0003088-200948010-00001>.
9. Gong I.Y., Kim R.B. Importance of Pharmacokinetic Profile and Variability as Determinants of Dose and Response to Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl.):S24–33. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.04.002>.
10. Gerk P.M., Sara E. *Rosenbaum. Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An Integrated Textbook and Computer Simulations*. Hoboken NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2011. 430 p.
11. Holm J., Mannheimer B., Malmström R.E., Eliasson E., Lindh J.D. Bleeding and Thromboembolism Due to Drug-Drug Interactions with Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants—a Swedish, Register-Based Cohort Study in Atrial Fibrillation Outpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(3):409–419. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03015-7>.
12. Hakeam H.A., Al-Sanea N. Effect of Major Gastrointestinal Tract Surgery on the Absorption and Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulants (DOACs). *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(3):343–351. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1465-x>.
13. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. 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(16):1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
14. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. М.; 2013. 270 с.
15. Bulaev V.M., Shikh E.V., Sychev D.A. *Safety and efficacy of medicinal plants*. Moscow; 2013. 270 p. (In Russ.)
16. Pai M.P., Momary K.M., Rodvold K.A. Antibiotic Drug Interactions. *Med Clin North Am*. 2006;90(6):1223–1255. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2006.06.008>.
17. Hu J., Xiao Y.-H., Zheng Y., Lai Y.-X., Fang X.-L., Fang Q. Clinical Characteristics and Risk Factors of Tigecycline-Associated Hypofibrinogenemia in Critically Ill Patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(7):913–922. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02860-w>.
18. Shorr A.F., Lodise T.P., Corey G.R., De Anda C., Fang E., Das A.F., Prokocimer P. Analysis of the Phase 3 ESTABLISH Trials of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(2):864–871. <https://doi.org/10.1128/AAC.03688-14>.
19. Abdul-Aziz M.H., Alffenaar J.-W.C., Bassetti M., Bracht H., Dimopoulos G., Marriott D. et al. Antimicrobial Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Adult Patients: A Position Paper. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1127–1153. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>.
20. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S., Antman E.M., Chan F.K.L., Furberg C.D. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118(18):1894–1909. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087>.
21. Zhang Y., Souverein P.C., Gardarsdottir H., van den Ham H.A., Maitland-van der Zee A.-H., de Boer A. Risk of Major Bleeding among Users of Direct Oral Anticoagulants Combined with Interacting Drugs: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(6):1150–1164. <https://doi.org/10.1111/bcp.14227>.

20. Sepehri Shamloo A., Dagres N., Hindricks G. 2020 ESC guidelines on atrial fibrillation: Summary of the most relevant recommendations and innovations. *Herz*. 2021;46(1):28–37. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-05005-y>.
21. Smith K. Mental Health: A World of Depression. *Nature*. 2014;515(7526):181. <https://doi.org/10.1038/515180a>.
22. Nicolussi S., Drewe J., Butterweck V., Meyer Zu Schwabedissen H.E. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *Br J Pharmacol*. 2020;177(6):1212–1226. <https://doi.org/10.1111/bph.14936>.
23. Cortegiani A., Ippolito M., Greco M., Granone V., Protti A., Gregoretti C. et al. Rationale and Evidence on the Use of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic Review. *Pulmonology*. 2021;27(1):52–66. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.07.003>.
24. Testa S., Prandoni P., Paoletti O., Morandini R., Tala M., Dellanoce C. et al. Direct Oral Anticoagulant Plasma Levels' Striking Increase in Severe COVID-19 Respiratory Syndrome Patients Treated with Antiviral Agents: The Cremona Experience. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1320–1323. <https://doi.org/10.1111/jth.14871>.
25. Bickdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
26. Mar P.L., Gopinathannair R., Gengler B.E., Chung M.K., Perez A., Dukes J. et al. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(6):e007956. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.007956>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сычев И.Н., Сычев Д.А., Мирзаев К.Б.

Написание текста – Растворова Т.Д., Стригункова Е.В., Габриелян Д.А., Федина Л.В.

Обзор литературы – Растворова Т.Д., Стригункова Е.В., Габриелян Д.А., Федина Л.В.

Перевод на английский язык – Федина Л.В.

Редактирование – Сычев И.Н., Сычев Д.А., Мирзаев К.Б.

Утверждение окончательного варианта статьи – Сычев И.Н., Сычев Д.А., Мирзаев К.Б.

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor N. Sychev, Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev

Text development – Tatiana D. Rastvorova, Eugeniya V. Strigunkova, David A. Gabrielyan, Ludmila V. Fedina

Literature review – Tatiana D. Rastvorova, Eugeniya V. Strigunkova, David A. Gabrielyan, Ludmila V. Fedina

Translation into English – Ludmila V. Fedina

Editing – Igor N. Sychev, Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev

Approval of the final version of the article – Igor N. Sychev, Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev

Информация об авторах:

Сычев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением клинической фармакологии, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>; sychevigor@mail.ru

Федина Людмила Владимировна, аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач – клинический фармаколог отделения клинической фармакологии; Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>; fedina201368@gmail.com

Габриелян Давид Авакович, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4413-154X>; drphypo@gmail.com

Растворова Татьяна Дмитриевна, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4606-4507>; rastvorova.tatiana.d@gmail.com

Стригункова Евгения Владимировна, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4431-248X>; strigunkova.eva@gmail.com

Мирзаев Карин Бадавинович, д.м.н., проректор по научной работе и инновациям, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; karin05doc@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dmitry.alex.sychev@gmail.com

Information about the authors:

Igor N. Sychev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of Clinical Pharmacology Department, Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>; sychevigor@mail.ru

Ludmila V. Fedina, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Clinical Pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology; Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>; fedina201368@gmail.com

David A. Gabrielyan, Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4413-154X>; drphypo@gmail.com

Tatiana D. Rastvorova, Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4606-4507>; rastvorova.tatiana.d@gmail.com

Eugeniya V. Strigunkova, Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4431-248X>; strigunkova.eva@gmail.com

Karin B. Mirzaev, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; karin05doc@yandex.ru

Dmitry A. Sychev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dmitry.alex.sychev@gmail.com