

Клиническая фармакология и лекарственные средства

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.273.53.015.4

А.С. Казаков, А.В. Астахова, В.К. Лепяхин*

РИВАРОКСАБАН — РИСК РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России, 127051, Москва, Россия

*Казаков Александр Сергеевич. E-mail: a.kazakov15@gmail.com

♦ Пероральные формы антикоагулянтов широко применяются при различных заболеваниях с повышенной склонностью к тромбообразованию.

В последнее время в клинической практике все более широко стали использоваться селективные антикоагулянты, оказывающие ингибирующее влияние не только на один из факторов свертывания системы крови. Одним из таких препаратов и является ривароксабан.

Ривароксабан регулирует образование тромбина за счет блокирования действия фактора Ха, не оказывая на тромбин прямого действия.

При совместном применении ривароксабана с ингибиторами — СYP3A4 и P-гликопротеина возможно увеличение концентрации препарата в плазме, что существенно усилит его фармакодинамические эффекты и значительно повысит риск возникновения массивных кровотечений и других возможных побочных эффектов. Так как ривароксабан метаболизируется с помощью СYP3A4 и P-гликопротеина, наиболее явные проявления реакций взаимодействия были зафиксированы при совместном приеме с препаратами, которые влияют на обе эти структуры.

Ключевые слова: ривароксабан; антикоагулянт; лекарственные взаимодействия; нежелательные реакции

A.S. Kazakov, A.V. Astakhova, V.K. Lepakhin

RIVAROXABAN: THE RISK OF DEVELOPMENT OF UNDESIRABLE REACTIONS OF INTERACTION

The Research center of expertise of facilities of medical application of the Ministry of Health of Russia, 127051 Moscow, Russia

♦ The anticoagulants in peroral form are generally applied under various diseases with increased susceptibility to thrombus formation. Nowadays, the selective anticoagulants influencing in a inhibition way only one of factors of blood coagulation system are used more extensively in the clinical practice. Rivaroxaban is one of such pharmaceuticals.

Rivaroxaban regulates formation of thrombin at the expense of blocking of factor Xa action without direct impact on thrombin. The combined application of Rivaroxaban with inhibitors — CYP3A4 and P-glycoprotein increases concentration of pharmaceutical in blood plasma. This occurrence significantly intensifies its pharmacodynamic effect and considerably increases risk of development of massive bleedings and other possible side-effects. Rivaroxaban is metabolized with CYP3A4 and P-glycoprotein hence the most obvious manifestations of interaction reactions were detected under combined application with pharmaceuticals affecting both of these structures.

Keywords: Rivaroxaban, anticoagulant, pharmaceutical interactions, undesirable reactions

Пероральные формы антикоагулянтов широко применяются при различных заболеваниях с повышенной склонностью к тромбообразованию, таких как ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, тромбофлебиты и венозная тромбоэмболия. Популяционные исследования, проведенные в странах Европейского союза (ЕС) в 1999—2001 гг., продемонстрировали, что большинство (около 80%) пациентов с ишемической болезнью сердца получали антикоагулянты в течение всего периода госпитализации [1—3]. При выписке из стационара 12% пациентов были рекомендованы антикоагулянты для дальнейшего амбулаторного приема [4]. В исследовании, проведенном в 2003—2004 гг., 80% пациентов с персистирующей или постоянной формой фибрилляции предсердий получали антикоагулянтную терапию, а пациентам с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий антикоагулянтная терапия назначалась в 50% случаев. Только 4% пациентов с персистирующей или постоянной формами фибрилляции предсердий не применяли антикоагулянтную терапию [5]. В другом исследовании, в котором принимали участие пациенты из 13 европейских стран, страдающие застойной сердечной недостаточностью, было показано, что 43% из них находились на антикоагулянтной терапии. Частота назначения

антикоагулянтов варьировала от 19% во Франции до 70% в Нидерландах [6].

Венозная тромбоэмболия также является одной из распространенных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Венозная тромбоэмболия, которая включает тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), занимает 3-е место по частоте развития среди сердечно-сосудистых заболеваний после ишемической болезни сердца и инсульта [7] и является причиной летальных исходов у 10% госпитализированных пациентов [8].

Результаты исследования, в котором изучалась частота встречаемости венозной тромбоэмболии в шести странах ЕС, показали, что общее число наблюдений симптомов венозной тромбоэмболии превышает 1 млн в год [9]. Ежегодное число умерших в связи с венозной тромбоэмболией в странах ЕС превышает совокупное число умерших вследствие СПИДа, рака молочной железы, рака предстательной железы и дорожно-транспортных происшествий [10].

По данным эпидемиологических исследований, частота случаев венозной тромбоэмболии в США составляет около 120 на 100 тыс. человеко-лет [11—13], общее число больных составляет 600 тыс. человек в год, общее число

умерших в связи с венозной тромбозомией превышает 296 тыс. в год [14].

В нескольких клинических исследованиях убедительно показано, что значительно снизить частоту тромбозов и ТЭЛА, а соответственно и частоту летальных исходов возможно за счет первичной профилактики, применяя антикоагулянтную терапию [15—22].

Таким образом, клинический опыт показывает, что большая распространенность данных заболеваний у пациентов, частота осложнений и их влияние на заболеваемость и смертность, увеличение риска летального исхода без надлежащей профилактики, затраты, связанные с лечением, способствуют широкому использованию в клинической практике различных антикоагулянтов.

Из антикоагулянтных препаратов для лечения и профилактики тромбозов и тромбозомий наиболее широко используются низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин, антагонисты витамина К. В последнее время в клинической практике все более широко стали использоваться селективные антикоагулянты, оказывающее ингибирующее влияние только на один из факторов свертывающей системы крови. Одним из таких препаратов и является ривароксабан.

Данный препарат стал применяться на территории России с 2009 г. по показанию "профилактика тромбозомий после больших ортопедических операций на нижних конечностях". В 2012 г. было зарегистрировано новое показание для назначения ривароксабана — "профилактика инсульта и системной тромбозомии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения". Препарат был включен в перечень ЖВНЛП РФ. Данный препарат зарегистрирован во многих странах мира (более чем в 100), где довольно широко используется.

Ривароксабан — это прямой селективный ингибитор Ха-фактора. Фактор Ха преобразует небольшое количество протромбина (фактор II) в тромбин (фактор IIa), который затем активирует факторы V и VIII. Затем формируется протромбиназный комплекс, состоящий из фактора Va, фосфолипидов, ионов кальция и фактора Ха. Этот комплекс преобразует большое количество протромбина в тромбин, что называют тромбиновым взрывом. Каждая молекула фактора Ха приводит к образованию приблизительно 1000 молекул тромбина [23]. Таким образом, ривароксабан регулирует образование тромбина за счет блокирования действия фактора Ха, не оказывая на тромбин прямого действия.

Однако, как показала практика, с применением ривароксабана с целью профилактики тромбоза и тромбозомий связано развитие многих нежелательных реакций (НР), в том числе и серьезных, вызванных взаимодействием с другими препаратами, различных органов и систем организма человека.

С целью профилактики их развития целесообразно помнить о негативных последствиях, связанных с применением ривароксабана с другими лекарственными средствами (ЛС).

Примерно 50% ривароксабана метаболизируется посредством изоферментов цитохрома P-450 (CYP3A4 и CYP2J2) и около 40% выводится в неизменном виде почками с использованием систем — переносчиков P-гликопротеина (P-gp). Поэтому при совместном применении ривароксабана с ингибиторами — CYP3A4 и P-gp возможно увеличение концентрации препарата в плазме, что существенно усилит его фармакодинамические эффекты и значительно повысит риск возникновения массивных кровотечений и других возможных побочных эффектов.

В табл. 1 представлены возможные НР, которые может вызывать ривароксабан, в том числе в результате реакций взаимодействия с другими ЛС.

Так как ривароксабан метаболизируется с помощью CYP3A4 и P-gp, наиболее явные проявления реакций взаимодействия были зафиксированы при совместном приеме с препаратами, которые влияют на обе этих структуры.

Как можно видеть из табл. 2, препараты, которые являются сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp (например, кетоконазол и ритонавир), приводят к наибольшим изменениям AUC (площадь под кривой концентрация—время) и C_{max} (максимальная концентрация) ривароксабана [24—26]. Поэтому назначать ривароксабан пациентам, применяющим азоловые антимикотические средства, в частности кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, или ингибиторы протеаз ВИЧ в качестве сопутствующей системной терапии крайне не рекомендуется.

Другие препараты, являющиеся умеренными ингибиторами CYP3A4 и P-gp (например, эритромицин) также будут взаимодействовать с ривароксабаном и повышать его плазменную концентрацию в крови, увеличивая риск развития НР, однако в меньшей степени. В связи с этим совместный прием таких препаратов также требует особого контроля за состоянием больных и может быть рекомендован только в случае, когда польза от приема данной комбинации ЛС превышает потенциальный риск.

При этом не следует забывать, что у пациентов пожилого возраста концентрация ривароксабана в плазме крови выше, чем у пациентов молодого возраста. Среднее значение AUC в 1,5 раза превышает соответствующие значения у пациентов молодого возраста в основном вследствие сниженного общего и почечного клиренса. У пациентов с легким (клиренс креатинина 80—50 мл/мин), среднетяжелым (клиренс креатинина < 50—30 мл/мин) или тяжелым (клиренс креатинина < 30—15 мл/мин) нарушением функции почек значения AUC в 1,4—1,6 раза выше, чем у здоровых добровольцев соответственно. Поэтому необходимо помнить, что у данных групп пациентов при одновременном назначении ривароксабана и умеренных ингибиторов CYP3A4 и P-gp риск развития НР в результате взаимодействия ЛС значительно увеличивается [13, 26, 27].

Установлено, что совместное назначение ривароксабана и рифампицина, который является сильным индуктором CYP3A4 и P-gp, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов [26, 28, 29]. Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме крови, что в свою очередь приведет к снижению антикоагулянтной эффективности. Поэтому для достижения необходимого клинического эффекта при одновременном назначении данных препаратов необходима коррекция дозировок ривароксабана.

К настоящему времени получены данные о том, что при совместном назначении с другими антикоагулянтами (варфарин, эноксапарин) наблюдался суммарный эффект в отношении влияния на фактор Ха [26, 29]. Поэтому вследствие повышенного риска возникновения кровотечений или других НР не рекомендуется назначать сопутствующую антикоагулянтную терапию совместно с ривароксабаном.

Ривароксабан не рекомендуется для совместного назначения с НПВП (в том числе аспирином) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку механизм их действия предрасполагает к повышению риска развития серьезных кровотечений [26, 30, 31]. Так, в одном из исследований было показано, что у пациентов при совместном назначении ривароксабана и напроксена (500 мг) наблюдалось усиление фармакодинамических

эффектов ривароксабана, что приводило к повышению риска развития ИР [26, 30, 31]. В аналогичном исследовании у пациентов, которым совместно с ривароксабаном назначали клопидогрел (300 мг нагрузочная доза с последующей поддерживающей дозой 75 мг), наблюдали значимое увеличение длительности кровотечения в 30—40% случаев [26, 30, 31].

Таким образом, на основании клинического опыта применения ривароксабана для минимизации риска развития нежелательных реакций, возникающих в том числе и в результате взаимодействия ривароксабана с другими ЛС, рекомендуется:

1) не назначать данный препарат пациентам с повышенным риском кровотечения, получающим сопутствующую

Таблица 1

*Нежелательные реакции, которые может вызывать ривароксабан, в том числе и в результате реакций взаимодействия с другими ЛС**

| Класс, система органов | Часто | Нечасто | Редко |
|--|---|---|--|
| Нарушения со стороны: | | | |
| кровеносной и лимфатической систем | Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры) | Тромбоцитемия (включая повышенное содержание тромбоцитов) | |
| сердца | Тахикардия | | |
| органа зрения | Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву) | | |
| системы пищеварения | Желудочно-кишечное кровотечение (включая кровоточивость десен и ректальное кровотечение) | Сухость во рту | |
| боли в области желудочно-кишечного тракта | Диспепсия Тошнота Запор Диарея Рвота | | |
| Системные нарушения и реакции в месте введения препарата | Лихорадка Периферические отеки Ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению) | Недомогание (включая беспокойство) Местный отек | |
| Печень | | Нарушение функции печени | Желтуха |
| Иммунная система | | Аллергическая реакция Аллергический дерматит | |
| Травмы, отравления и процедурные осложнения | Кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны) Избыточная гематома при ушибе | Выделения из раны | |
| Изменения лабораторных показателей | Повышение активности трансаминаз | Повышение концентрации билирубина Повышение активности щелочной фосфатазы Повышение активности ЛДГ Повышение активности липазы Повышение активности амилазы Повышение активности ГГТ | Повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него) |
| Костно-мышечная система и соединительная ткань | Боли в конечностях | Гемартроз | Кровоизлияние в мышцы |
| Нервная система | Головокружение Головная боль Кратковременный обморок | Внутричерепные и внутримозговые кровоизлияния | |
| Почки и мочевыделительные пути | Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию) | Почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины) | |
| Дыхательные пути | Носовое кровотечение | Кровохарканье | |
| Кожа и подкожные ткани | Зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда) Сыпь Экхимоз | Крапивница Кожные и подкожные кровоизлияния | |
| Сосуды | Гипотензия Гематома | | |

Примечание. * — НЖ, возникшие при применении препарата в дозировке 20 мг.

Взаимодействие ривароксабана с препаратами, влияющими на CYP3A4 и P-gp

| Взаимодействующий препарат | Дозировка и сроки назначения | Изменение AUC и C_{max} ривароксабана | Рекомендации по совместному применению с ривароксабаном |
|----------------------------|----------------------------------|--|---|
| Кларитромицин | По 500 мг 2 раза в сутки, 5 дней | Повышение AUC на 50% и C_{max} на 40% | Не рекомендуется |
| Эритромицин | По 500 мг 3 раза в сутки, 5 дней | Повышение AUC на 30% и C_{max} на 30% | С осторожностью |
| Кетоконазол | 200 мг/сут, 3 дня | Повышение AUC на 50% и C_{max} на 40% | Не рекомендуется |
| Кетоконазол | 400 мг/сут, 5 дней | Повышение AUC на 160% и C_{max} на 70% | Не рекомендуется |
| Флуконазол | 400 мг/сут, 5 дней | Повышение AUC на 40% и C_{max} на 30% | С осторожностью |
| Ритонавир | По 600 мг 2 раза в сутки, 6 дней | Повышение AUC на 150% и C_{max} на 60% | Не рекомендуется |
| Рифампицин | 150, 300, 400, 600 мг/сут, 4 дня | Снижение AUC на 50% и C_{max} на 22% | С осторожностью |

Примечание. AUC — площадь под кривой концентрация—время; C_{max} — максимальная концентрация.

щее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВС, антиагреганты и другие антитромботические средства);

2) не применять данный препарат пациентами с нарушением функции почек, получающими сопутствующее системное лечение вышеперечисленными препаратами;

3) после начала лечения пациенты должны находиться под пристальным регулярным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений и других клинически значимых НР.

Ниже приводим описание некоторых клинических случаев, зарегистрированных в отечественной базе данных о НР. Экспертная оценка приведенных случаев проводилась с помощью шкалы определения СД ПСС "НР-взаимодействие ЛС".

Случай 1. У пациента 73 лет на фоне применения омепразола (30 мг/сут), аторвастатина (доза неизвестна), цитиколина (500 мг/сут), верапамила (120 мг/сут), индапамида (доза неизвестна) и ривароксабана (20 мг/сут) появилось геморроидальное кровотечение. Пациент получал данные препараты в связи с выставленным диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, облитерирующий атеросклероз, эрозивный гастрит. Данное проявление НР наблюдалось через 8 дней от начала приема препаратов. Ривароксабан был отменен. НР разрешилась через 2 дня после отмены препарата.

Анализируя этот случай, следует обратить внимание на следующие моменты, которые могли привести к развитию данной НР. У пациента не учтена вероятность взаимодействий ривароксабана с верапамилом (ингибитор P-gp) и с омепразолом (ингибитор CYP3A4), в результате которых может происходить повышение концентрации ривароксабана в плазме крови, что приводит к повышенному риску кровотечений. Кроме того, известно, что у пациентов пожилого возраста концентрация ривароксабана в плазме крови выше, чем у молодых пациентов. Поэтому у пожилых пациентов при одновременном назначении ривароксабана и ингибиторов P-gp и CYP3A4 риск развития НР в результате взаимодействия ЛС значительно увеличивается. Это также не было принято во внимание при назначении этих препаратов данному пациенту.

В результате анализа данного сообщения с помощью шкалы определения СД ПСС "НР-взаимодействие ЛС" степень достоверности отнесена к категории "вероятная". Обращает на себя внимание то, что результаты анализа в присланной карте-извещении отличаются от результатов, полученных с помощью шкалы определения СД ПСС "НР-взаимодействие ЛС". По данным карты-извещения СД ПСС отнесена к категории "возможная". Однако учет всех факторов, а также имеющихся к настоящему времени данных о возможных последствиях взаимодействия вышеперечисленных препаратов позволяет отнести данный случай развития НР к категории "вероятная".

Случай 2. У пациентки 17 лет на фоне применения ривароксабана (10 мг/сут) и метотрексата (11 г/сут) развилась НР в виде кожной сыпи, анемии, почечной недостаточности, токсического гепатита. Данную терапию пациентка получала после проведения эндопротезирования коленного сустава на фоне остеосаркомы бедренной кости. После появления НР препараты отменены.

Анализируя этот случай, следует обратить внимание, что у данной пациентки при назначении фармакотерапии не учтена вероятность взаимодействия ривароксабана с метотрексатом (ингибитор цитохрома P-450), в результате которого происходит увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови, что приводит к высокому риску развития НР. Развившиеся НР, вероятно, являются результатом суммарного эффекта обоих препаратов в отношении влияния на печень, мочевыделительную систему и систему кроветворения. Кроме того, обращает на себя внимание то, что ривароксабан противопоказан к применению у лиц в возрасте до 18 лет. Это также не было принято во внимание при назначении этих препаратов данной пациентке.

Степень достоверности возникшей у данной больной НР, которую определяли по шкале определения СД ПСС "НР-взаимодействие ЛС", была отнесена к категории "вероятная".

Случай 3. У пациента 61 года на фоне приема ривароксабана (10 мг/сут), ацетилсалициловой кислоты (100 мг/сут), ципрофлоксацина, метронидазола, пентоксифиллина, индапамида (дозы неизвестны) развилась НР в виде кровотечения из операционной раны. Данные препараты назначены после проведения ортопедической операции в связи с правосторонним коксартрозом, а также для лечения гипертонической болезни. НР разрешилась через 3 дня совместного применения препаратов. После отмены ривароксабана на фоне продолжающегося приема остальных препаратов данная НР разрешилась.

В данном случае обращает на себя внимание то, что не учтена вероятность взаимодействия ривароксабана с метронидазолом (ингибитор CYP3A4), в результате которого происходит увеличение риска развития кровотечений. Кроме того, известно, что у лиц пожилого возраста концентрация ривароксабана в плазме крови выше по сравнению с молодыми. Поэтому у пожилых пациентов при одновременном назначении ривароксабана и метронидазола риск развития НР в результате взаимодействия ЛС значительно увеличивается. Также важно отметить, что не учтена вероятность взаимодействия ацетилсалициловой кислоты и ривароксабана, которая предрасполагает к повышению риска развития серьезных кровотечений. К настоящему времени установлено, что совместный прием ацетилсалициловой кислоты и пентоксифиллина тоже усиливает вероятность развития данной НР. Однако это не было принято во внимание при назначении этих препаратов данному пациенту.

В связи с этим степень достоверности связи НР с взаимодействием ЛС, определенная по шкале определения СД ПСС "НР-взаимодействие ЛС", была отнесена к

категории "определенная". Учет всех факторов, а также имеющихся к настоящему времени данных о возможных последствиях взаимодействия вышеперечисленных препаратов позволяет считать данный случай развития НР "предвиденным" и его можно было избежать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fox K.A., Cokkinos D.V., Deckers J. et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1440—9.
2. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W. et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1177—89.
3. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes in patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1190—201.
4. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Program. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 554—72.
5. Nieuwlaar R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey of ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2422—34.
6. van Veldhuisen D.J., Charlesworth A., Crijns H.J. et al. Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 666—72.
7. Giuntini C., Di Ricco G., Marini C. et al. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest.* 1995; 107: 3S—9S.
8. House of Commons Health Committee. The prevention of venous thromboembolism in hospitalised patients. Second report of session 2004—5. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Letters-and-circulars/Dearcolleagueletters/DH_4116227. Accessed October 2007
9. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 756—64.
10. Fitzmaurice D.A., Murray E. Thromboprophylaxis for adults in hospital. *Br. Med. J.* 2007; 334: 1017—8.
11. Cushman M., Tsai A.W., White R.H. et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am. J. Med.* 2004; 117: 19—25.
12. Heit J.A., Melton L.J., 3rd, Lohse C.M. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 1102—10.
13. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 585—93.
14. Heit J.A., Cohen A.T., Anderson F.A., Jr. et al. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005; 106: abstr. 910.
15. Белов М.В., Соловьев Е.Я., Метельков С.А., Туровник А.С. Использование Ривароксабана — нового прямого ингибитора фактора Ха у травматологических больных. *Современная травматология и ортопедия*. 2012; 3.
16. Сулимов В.А. Профилактика венозных тромбозов. М.: ГЭ-ОТАР-Медиа; 2009.
17. Cipolle G.P., Wojcik R., Seislove E. et al. The role of surveillance duplex scanning in preventing venous thromboembolism in trauma patient. *J. Trauma.* 2002; 52: 453—62.
18. Clagett G.P., Reisch J.S. Prevention of venous thrombosis in general surgical patient: result of meta-analysis. *Ann. Surg.* 1988; 208: R227—40.
19. Мурьяев В., Елизаров П., Рукин Я., Казарян Г., Музыченко А., Калинин Б. Ксарелто в профилактике тромбозов у пациентов с венозной патологией при эндопротезировании. *Врач*. 2011; 12: 1—4.
20. Edelsberg J., Ollendorf D., Oster G. Venous thromboembolism following major orthopedic surgery: review of epidemiology and economics. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2001; 58 (Suppl. 2): S4—13.
21. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 445—53.
22. <http://medi.ru/doc/261000.htm>
23. Mann K.G., Brummel K., Butenas S. What is all that thrombin for? *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 1504—14.
24. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
25. Horn J.R., Hansten P.D. Rivaroxaban: a new oral anticoagulant. *Pharmacy Times*. 2012; 78 (2).
26. Xarelto (rivaroxaban) tablets label. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s001lbl.pdf
27. Kubitz D., Becka M., Mueck W. et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 70: 703—12.
28. FDA Medication Guide rivaroxaban. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM280333.pdf>
29. Xarelto [package insert]. Titusville, New Jersey: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2011.
30. 2008 Annex 1 Summary of Product Characteristics Rivaroxaban. http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto_Summary_of_Product_Characteristics_30Sept2008.pdf
31. Drug Approval Package Xarelto (Rivaroxaban). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202439toc.cfm
32. Kubitz D., Becka M., Mueck W. et al. Rivaroxaban (BAY 59-7939) — an oral, direct Factor Xa inhibitor — has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63: 469—76.

REFERENCES

1. Fox K.A., Cokkinos D.V., Deckers J. et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1440—9.
2. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W. et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1177—89.
3. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes in patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1190—201.
4. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Program. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 554—72.
5. Nieuwlaar R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey of ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2422—34.
6. van Veldhuisen D.J., Charlesworth A., Crijns H.J. et al. Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 666—72.
7. Giuntini C., Di Ricco G., Marini C. et al. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest.* 1995; 107: 3S—9S.
8. House of Commons Health Committee. The prevention of venous thromboembolism in hospitalised patients. Second report of session 2004—5. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Letters-and-circulars/Dearcolleagueletters/DH_4116227. Accessed October 2007
9. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 756—64.
10. Fitzmaurice D.A., Murray E. Thromboprophylaxis for adults in hospital. *Br. Med. J.* 2007; 334: 1017—8.
11. Cushman M., Tsai A.W., White R.H. et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am. J. Med.* 2004; 117: 19—25.
12. Heit J.A., Melton L.J., 3rd, Lohse C.M. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 1102—10.
13. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 585—93.

14. Heit J.A., Cohen A.T., Anderson F.A., Jr. et al. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2005; 106: abstr. 910.
15. Belov M.V., Solov'ev E.Ja., Metel'kov S.A., Turovnik A.S. Using rivaroxaban — a selective inhibitor of coagulation factor Xa at traumatologic patients. *Modern traumatology and orthopedics* 2012; 3: 15—9 (in Russian).
16. Sulimov V.A. *Profilaktika venoznyh tromboembolij*. M.: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
17. Cipolle G.P., Wojcik R., Seislove E. et al. The role of surveillance duplex scanning in preventing venous thromboembolism in trauma patient. *J. Trauma*. 2002; 52: 453—62.
18. Clagett G.P., Reisch J.S. Prevention of venous thrombolism in general surgical patient: result of meta-analysis. *Ann. Surg.* 1988; 208: R227—40.
19. Muryl'ov V., Elizarov P., Rukin Ja., Kazarjan G., Muzychenkov A., Kalinskij B. Xarelto in the prevention of thromboembolic events in patients with venous pathology in endoprosthetics. *Doctor*. 2011; 12: 1—4 (in Russian).
20. Edelsberg J., Ollendorf D., Oster G. Venous thromboembolism following major orthopedic surgery: review of epidemiology and economics. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2001; 58 (Suppl. 2): S4—13.
21. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 445—53.
22. <http://medi.ru/doc/261000.htm>
23. Mann K.G., Brummel K., Butenas S. What is all that thrombin for? *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 1504—14.
24. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
25. Horn J.R., Hansten P.D. Rivaroxaban: a new oral anticoagulant. *Pharmacy Times*. 2012; 78 (2).
26. Xarelto (rivaroxaban) tablets label. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s001lbl.pdf
27. Kubitza D., Becka M., Mueck W. et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 70: 703—12.
28. FDA Medication Guide rivaroxaban. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM280333.pdf>
29. Xarelto [package insert]. Titusville, New Jersey: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2011.
30. 2008 Annex 1 Summary of Product Characteristics Rivaroxaban. http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto_Summary_of_Product_Characteristics_30Sept2008.pdf
31. Drug Approval Package Xarelto (Rivaroxaban). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202439toc.cfm
32. Kubitza D., Becka M., Mueck W. et al. Rivaroxaban (BAY 59-7939) — an oral, direct Factor Xa inhibitor — has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63: 469—76.

Поступила 12.04.13