

УДК: 615.033.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64961>

# ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

© Е.В. Крюков<sup>1</sup>, А.Б. Прокофьев<sup>2</sup>, А.А. Данько<sup>2</sup>, А.И. Дмитриев<sup>2</sup>,  
Е.С. Мельников<sup>2</sup>, Т.А. Родина<sup>2</sup>, С.А. Белков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения МЗ РФ, Москва, Россия

**Резюме.** Приведены результаты исследования концентрации ривароксабана в периферической крови у больных, страдающих фибрилляцией предсердий, получающих разные дозы ривароксабана, а также в случае развития у них геморрагических осложнений. Обследовано 65 больных, поступивших на лечение по поводу фибрилляции предсердий. В качестве антикоагулянтного препарата назначался ривароксабан в дозе 15 или 20 мг 1 раз в день в зависимости от состояния функции почек. Больные были распределены на 3 группы в зависимости от назначенной дозы ривароксабана и наличия или отсутствия геморрагических осложнений. При этом каждому пациенту проводили терапевтический лекарственный мониторинг препарата. Установлено, что у пациентов, получавших ривароксабан в дозе 15 мг, в 35% случаев его концентрация в крови была ниже средних минимальных значений. У пациентов, получавших препарат в дозе 20 мг, в 16% случаев его концентрация в сыворотке крови превышала средние максимальные значения. У больных, получавших 15 мг ривароксабана, отсутствовали какие-либо геморрагические осложнения. В группе больных с развившимися геморрагическими осложнениями, получавших ривароксабан в дозе 20 мг, его концентрация в сыворотке крови на всех этапах терапевтического лекарственного мониторинга была значительно выше средних максимальных значений и более чем в 4 раза превышала аналогичный показатель в контрольной группе (без геморрагических осложнений). Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности проведения терапевтического лекарственного мониторинга с определением концентраций ривароксабана в сыворотке крови пациентов, получающих препарат, особенно при развитии у них геморрагических осложнений.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; новые оральные антикоагулянты; ривароксабан; фармакокинетика; терапевтический лекарственный мониторинг; контроль безопасности.

## Как цитировать:

Крюков Е.В., Прокофьев А.Б., Данько А.А., Дмитриев А.И., Мельников Е.С., Родина Т.А., Белков С.А. Возможности контроля эффективности и безопасности применения ривароксабана у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 9–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64961>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64961>

## POSSIBILITIES OF THE EFFICIENCY AND SAFETY CONTROL OF RIVAROXABAN APPLICATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

© E.V. Kryukov<sup>1</sup>, A.B. Prokofiev<sup>2</sup>, A.A. Danko<sup>2</sup>, A.I. Dmitriev<sup>2</sup>,  
E.S. Melnikov<sup>2</sup>, T.A. Rodina<sup>2</sup>, S.A. Belkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Scientific Center for Expertise of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**ABSTRACT:** The results of a study of the concentration of rivaroxaban in the peripheral blood in patients with atrial fibrillation, receiving different doses of rivaroxaban, as well as in the case of developing hemorrhagic complications, are presented. 65 patients admitted for treatment for atrial fibrillation were examined. As an anticoagulant drug, rivaroxaban was prescribed at a dose of 15 or 20 mg once a day, depending on the state of renal function. The patients were divided into 3 groups depending on the prescribed dose of rivaroxaban and the presence or absence of hemorrhagic complications. At the same time, each patient underwent therapeutic drug monitoring of the drug. It was found that in patients, who received rivaroxaban at a dose of 15 mg, in 35% of cases its concentration in the blood was below the average minimum values. In patients, who received the drug at a dose of 20 mg, in 16% of cases its concentration in the blood serum exceeded the average maximum values. Patients treated with 15 mg of rivaroxaban lacked any hemorrhagic complications. In the group of patients with advanced hemorrhagic complications who received rivaroxaban at a dose of 20 mg, its serum concentration at all stages of therapeutic drug monitoring was significantly higher than the average maximum values and more than 4 times higher than in the control group (without hemorrhagic complications). The results of the study indicate the advisability of conducting therapeutic drug monitoring with the determination of rivaroxaban concentrations in the blood serum of patients receiving the drug, especially when they develop hemorrhagic complications.

**Keywords:** atrial fibrillation; new oral anticoagulants; rivaroxaban; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring; safety control.

**To cite this article:**

Kryukov EV, Prokofiev AB, Danko AA, Dmitriev AI, Melnikov ES, Rodina TA, Belkov SA. Possibilities of the efficiency and safety control of rivaroxaban application in patients with atrial fibrillation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):9–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64961>

Received: 07.04.2021

Accepted: 15.05.2021

Published: 20.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наиболее часто встречающимся видом аритмии у больных кардиологического профиля является фибрилляция предсердий (ФП), причем в общей популяции частота ее распространенности составляет до 2% [1, 2]. Наличие у пациента ФП существенно увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений и в первую очередь инсульта, примерно в два раза увеличивает смертность [3, 4]. Среди больных с клапанной ФП вероятность возникновения ишемического инсульта составляет до 5%, что многократно чаще, чем у пациентов без ФП [5, 6]. Основной причиной развития ишемического инсульта как тромбоэмболического осложнения, по мнению большинства исследователей, представляется тромбоз левого предсердия [7–9]. Возможность развития инсульта в весьма незначительной степени зависит от вида ФП, причем даже короткий пароксизм может привести к тромбоэмболии [10].

С целью профилактики развития эмболического инсульта больным, страдающим ФП, при наличии дополнительных факторов риска, в настоящее время осуществляется прием пероральных антикоагулянтов [11–14]. Ранее с этой целью использовался исключительно варфарин, относящийся к группе антагонистов витамина К. По данным R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar [15], своевременное назначение варфарина пациентам, страдающим ФП, существенно снижало риск развития инсульта и летального исхода. К сожалению, применение варфарина имеет ряд недостатков, существенно ограничивающих его использование. В первую очередь, это высокая вариабельность ответа на лечение у конкретного пациента, что диктует необходимость постоянного контроля за международным нормализованным отношением (МНО). Необходимость избавиться от указанных недостатков привела к разработке и внедрению в клиническую практику новых оральных антикоагулянтов (НОА) [16]. В отличие от варфарина у НОА, к которым относится ривароксабан, дабигатран и апиксабан, индивидуальная вариабельность антикоагулянтного ответа минимальна, возможность передозировки при правильном учете функции почек весьма незначительна [17]. Вместе с тем и НОА имеют ряд недостатков. Основным из них является вероятность развития геморрагического синдрома вплоть до геморрагического инсульта. Так, по результатам исследований J. Beyer-Westendorf, K. Foerster, S. Pannach, et al. [18], при приеме НОА значимые кровотечения развивались более чем в 7% случаев.

В настоящее время методы надежного контроля за эффективностью и безопасностью применения НОА практически отсутствуют. Так, такой показатель коагулограммы, как протромбиновое время (ПВ), при назначении ривароксабана может нарастать. Однако данный показатель практически не «работает» при низких

концентрациях препарата в крови. К тому же показатели существенно различаются при использовании в качестве реактива разных тромбопластинов [17]. По указанным причинам не может быть использован и показатель МНО. Определенные надежды возлагались на использование в качестве контроля определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), возрастающего на фоне приема ривароксабана. Однако и этот показатель отличается крайне низкой чувствительностью. На сегодняшний день не существует надежных стандартов для калибровки анти-Ха фактора, на активность которого влияет ривароксабан [18].

На роль объективной методики контроля за эффективностью и безопасностью использования НОА претендует непосредственное определение концентраций препарата в периферической крови. Наиболее целесообразно использовать при этом терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), позволяющий осуществить контроль концентрации НОА в сыворотке крови в динамике с целью подбора индивидуального режима дозирования препарата. В настоящее время установлены средние минимальные и максимальные концентрации НОА при ряде патологий, требующих проведения антикоагулянтной терапии [22]. Так, для профилактики тромбообразования у пациентов, страдающих ФП, средняя минимальная концентрация ривароксабана (перед приемом очередной таблетки) составляла 44 (12–137) нг/мл, а средняя максимальная концентрация (через 3 ч после приема таблетки) — 249 (184–343) нг/мл [20–22].

**Цель исследования** — изучение концентраций ривароксабана в периферической крови у больных, страдающих ФП, получающих разные дозы ривароксабана, а также в случае развития у них геморрагических осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 65 больных (34 мужчин и 31 женщины в возрасте от 53 до 85 лет), поступивших на лечение в центр персонализированной медицины по поводу ФП. При поступлении в качестве антикоагулянтного препарата назначался ривароксабан в дозе 15 или 20 мг 1 раз в день в зависимости от наличия нарушения функции почек. Больные были распределены на 3 группы в зависимости от назначенной дозы ривароксабана и наличия или отсутствия геморрагических осложнений (табл. 1). При этом каждому пациенту проводили терапевтический лекарственный мониторинг препарата.

Концентрация ривароксабана в сыворотке крови определялась дважды: перед приемом препарата (1-я проба) и через 3 ч после его приема (2-я проба). Состояние функции почек оценивалось по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая рассчитывалась с помощью калькулятора СКД-EPI (нормальной считается СКФ > 50 мл/мин).

В работе использовалась селективная, чувствительная и воспроизводимая методика количественного определения ривароксабана в сыворотке крови человека — высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Расчеты при количественном определении проводили методом внутреннего стандарта. Аналитический диапазон методики составлял 1–1000 нг/мл.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ SPSS Statistics 22 и Microsoft Office Excel. Сравнение средних данных независимых выборок осуществляли при помощи *t*-критерия Стьюдента. Достоверным уровнем отличий принимали вероятность не менее 95% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования проводилось сравнение концентраций ривароксабана в сыворотке крови у больных, получавших препарат в суточной дозе 15 мг (1 группа) и в дозе 20 мг (2 группа). Больные обеих групп не имели геморрагических осложнений. Ривароксабан в дозе 15 мг назначали больным со сниженной СКФ ( $< 50$  мл/мин). В 1-й группе при назначении 15 мг ривароксабана его минимальная (1 точка) и максимальная концентрации (2 точка) были примерно в 2 раза меньше, чем во 2-й группе при назначении 20 мг препарата (табл. 2).

При этом у 35% пациентов концентрация в крови ривароксабана была ниже средних минимальных значений ( $< 12$  нг/мл). При назначении ривароксабана в суточной дозе 20 мг его действующие концентрации у 19%

пациентов были ниже среднего минимального уровня по 1 точке. Это может косвенно свидетельствовать о недостаточной эффективности ривароксабана у больных, получающих его в суточной дозе 15 мг.

Установлено, что превышение максимальных значений концентрации ривароксабана в сыворотке крови ( $> 343$  нг/мл) наблюдалось у 16% пациентов, получавших препарат в дозе 20 мг. У больных, получавших 15 мг ривароксабана, его превышения не выявлено. Таким образом, у больных, получавших ривароксабан в дозе 20 мг, имелись риски развития нежелательных лекарственных реакций на прием препарата.

На втором этапе исследований во 2-й и 3-й группах больных, получавших ривароксабан в суточной дозе 20 мг, сравнивались его концентрации в сыворотке крови в процессе проведения ТЛМ (табл. 3). Во 2-й группе не наблюдалось каких-либо геморрагических осложнений. У 8 больных 3-й группы на фоне приема ривароксабана развились геморрагические осложнения. Из них у 4 больных геморрагический синдром манифестировал частым развитием подкожных кровоизлияний, у 3 — транзиторной макрогематурией, у 1 — носовыми кровотечениями.

Из табл. 3 видно, что концентрация ривароксабана в сыворотке крови у больных 3-й группы при развитии кровотечений в 1-й точке была в 4,4 раза, а во 2-й точке — в 2,7 раза выше, чем во 2-й группе. При этом у всех пациентов 3-й группы концентрации в крови ривароксабана на всех этапах обследования были выше максимально допустимых. Среди больных, получавших ривароксабан в дозе 15 мг, геморрагические осложнения не развивались.

**Таблица 1.** Распределение больных по группам

**Table 1.** Distribution of patients by groups

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Ривароксабан, мг	15	20	20
Количество	20	37	8
Возраст, лет	76,6 ± 2,1	69,3 ± 1,3	68,3 ± 3,2
Пол, м/ж	10/10	19/18	2/6

**Таблица 2.** Концентрации ривароксабана в сыворотке крови в 1-й и 2-й группах, мг

**Table 2.** Concentrations of rivaroxaban in blood serum in the 1st and 2nd groups, mg

Точка	Группа		<i>p</i>
	1-я	2-я	
1-я	26,5 ± 6,3	54,9 ± 18,5	0,153
2-я	115,6 ± 15,2	224,9 ± 30,1	0,002

**Таблица 3.** Концентрации ривароксабана в сыворотке крови во 2-й и 3-й группах

**Table 3.** Serum rivaroxaban concentrations in 2nd and 3d groups

Точка	Группа		<i>p</i>
	2-я	3-я	
1-я	54,9 ± 18,5	246,0 ± 75,4	0,01
2-я	224,9 ± 0,1	602,3 ± 61,5	0,000002

В целом назначение ривароксабана в суточной дозе 20 мг гораздо чаще, чем назначение в дозе 15 мг, приводит к критическому повышению его концентрации в крови и развитию геморрагических осложнений. В связи с тем, что доза ривароксабана назначалась строго с учетом СКФ, можно предположить, что указанный критерий не вполне отвечает поставленным задачам. Альтернативой можно считать проведение ТЛМ концентраций ривароксабана в сыворотке крови.

Одним из объективных критериев эффективности назначения ривароксабана больным является достаточная действующая его концентрация в крови. Так, при проведении ТЛМ по 1-й точке (до очередного приема ривароксабана) она должна быть более 12 нг/мл, а по 2-й точке (через 3 ч после приема таблетки) — более 184 нг/мл.

Среди обследованных пациентов, получавших ривароксабан в дозе 15 мг, не было отмечено превышения его концентрации выше предельно допустимых значений на всех этапах проведения ТЛМ. Среди лиц, получавших препарат в дозе 20 мг и не имевших геморрагических осложнений, незначительное превышение имело место лишь в 1,5% случаев. В группе больных с геморрагическими осложнениями концентрация ривароксабана в крови во всех случаях была значительно выше и в 5 раз превышала аналогичный показатель во 2-й группе (без геморрагических осложнений).

В качестве примера приводим следующие клинические наблюдения.

Пациент Я., 70 лет, поступил в стационар в связи с развитием пароксизма трепетания предсердий и жалобами на учащенное и неритмичное сердцебиение, одышку при умеренной физической нагрузке. По шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — 3 балла, по шкале HAS-BLED — 3 балла. При обследовании пациента, по данным биохимического анализа крови, выявлено снижение СКФ (по формуле СКД-ЕП1 = 38 мл/мин). Ранее пациенту была назначена терапия ривароксабаном в дозе 20 мг/сут. При поступлении отмечена макрогематурия. Был проведен ТЛМ концентрации ривароксабана в сыворотке крови. В первой пробе (была взята сразу же после выявления макрогематурии), концентрация ривароксабана составляла 520,3 нг/мл и значительно превышала нормальные значения. Препарат был отменен. При повторном заборе через 2 дня после отмены препарата, концентрация ривароксабана составила 121,69 нг/мл. Через 4 дня макрогематурия не наблюдалась. Доза

ривароксабана была снижена до 15 мг/сут. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Пациентка Л., 67 лет, поступила в стационар с целью проведения ТЛМ. С 2009 г. у пациентки хронический лимфолейкоз и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. По шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — 3 балла, по шкале HAS-BLED — 3 балла. СКФ по формуле СКД-ЕП1 составила 68 мл/мин. Ранее больной была подобрана терапия ривароксабаном в дозе 20 мг/сут. На фоне совместного приема противоопухолевого препарата и ривароксабана был отмечен геморрагический синдром с проявлениями в виде подкожных кровоизлияний. Был проведен ТЛМ концентрации ривароксабана в сыворотке крови. В первой пробе концентрация ривароксабана была очень высокой и составляла 436,92 нг/мл. Доза препарата была снижена до 15 мг/сут. При повторном заборе концентрация ривароксабана составила 284,08 нг/мл. Пациентка пришла на прием через 3 месяца, подкожные кровоизлияния отсутствовали.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведения ТЛМ концентраций ривароксабана в крови больных, страдающих мерцанием предсердий, показали, что у пациентов, получающих ривароксабан в суточной дозе 20 мг, его концентрация в крови как перед очередным приемом препарата, так и через 3 ч после приема была в 2 раза выше, чем у больных, получавших ривароксабан в дозе 15 мг.

В группе больных с развившимися геморрагическими осложнениями на фоне приема 20 мг ривароксабана концентрация препарата в крови в 4–5 раз превышала показатели в группе без геморрагических осложнений. Наибольшая разница была отмечена при заборе крови перед очередным приемом ривароксабана.

Среди обследованных больных, особенно среди тех, кто получал ривароксабан в дозе 15 мг, в 35% случаев концентрация в крови препарата была очень низкой, что могло свидетельствовать о недостаточной эффективности препарата в указанной дозе.

Таким образом, с учетом отсутствия в настоящее время объективных критериев эффективности и безопасности НОА, и в частности ривароксабана, ТЛМ с определением концентраций препарата в сыворотке крови можно рассматривать как действенный метод контроля адекватности терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patel MR for ROCKET AF Executive Steering Committee. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2010. T. 122. Suppl 21. C. 2217.
2. Wadelius M., Chen L.Y., Downes K., et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose // *The Pharmacogenomics Journal*. 2005. T. 5. № 4. C. 262–270. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500313
3. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // *Chest*. 2010. T. 137. № 20. C. 263–272. DOI: 10.1378/chest.09-1584
4. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation // *Eur Heart J*. 2010. T. 31. C. 2369–2429.
5. Friberg J., Buch P., Scharling H., et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation // *Epidemiology*. 2003. C. 666–672. DOI: 10.1097/01.ede.0000091649.26364.c0
6. Levy S., Maarek M., Coumel P., et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study // *Circulation*. 1999. T. 99. № 23. C. 3028–3035. DOI: 10.1161/01.CIR.99.23.3028
7. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // *Jama*. 2001. T. 285. № 18. C. 2370–2375. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370
8. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2004. T. 10. № 9. C. 1042–1046. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
9. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y.H. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // *The Lancet*. 2009. T. 373. № 9658. C. 155–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4
10. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B., et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities // *Archives of Internal Medicine*. 2000. T. 160. № 70. C. 967–973. DOI: 10.1001/archinte.160.7.967
11. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. 2010. T. 31. № 19. C. 2369–2429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253
12. Authors/Task Force Members et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *European Heart Journal*. 2012. T. 33. № 21. C. 2719–2747. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253
13. Сулимов В.А., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ // *Российский кардиологический журнал*. 2013. Т. 18. № 4 S3. С. 1–100.
14. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. T. 64. № 21. C. e1–e76.
15. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Annals of internal medicine*. 2007. T. 146. № 120. C. 857–867. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
16. Connolly S.J., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2009. T. 361. № 12. C. 1139–1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
17. Patel M.R. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2011. T. 365. № 10. C. 883–891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
18. Beyer-Westendorf J., Foerster K., Pannach S., et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014. T. 124. № 6. C. 955–962. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563577
19. Douxfils J., Gosselin R.C. Laboratory assessment of direct oral anti-coagulants. *Seminars in thrombosis and hemostasis* // Thieme Medical Publishers. 2017. T. 43. № 03. C. 277–290. DOI: 10.1055/s-0036-1597296
20. Cuker A., et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. T. 64. № 11. C. 1128–1139. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.065
21. Rodina T.A., et al. Development of an HPLC-MS/MS Method for Quantitative Determination of Rivaroxaban in Human Blood Serum // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018. T. 52. № 4. C. 372–377. DOI: 10.1007/s11094-018-1824-3
22. Noguez J.H., Ritchie J.C. Quantitation of the oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and warfarin in plasma using ultra-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) // *Clinical Applications of Mass Spectrometry in Drug Analysis*. Humana Press, New York, NY. 2016. C. 21–27. DOI: 10.1007/978-1-4939-3252-8\_3

## REFERENCES

1. Patel MR for ROCKET AF Executive Steering Committee. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2010;122(Suppl 21):2217.
2. Wadelius M, Chen LY, Downes K, et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. *The Pharmacogenomics Journal*. 2005;5(4):262–270. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500313
3. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(20):263–272. DOI: 10.1378/chest.09-1584
4. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:2369–2429.
5. Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*. 2003;666–672. DOI: 10.1097/01.ede.0000091649.26364.c0
6. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *Circulation*. 1999;99(23):3028–3035. DOI: 10.1161/01.CIR.99.23.3028
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2001;285(18):2370–2375. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042–1046. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
9. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009;373(9658):155–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4
10. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(70):967–973. DOI: 10.1001/archinte.160.7.967
11. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2010;31(19):2369–2429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253
12. Authors/Task Force Members et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2012;33(21):2719–2747. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253
13. Sulimov VA, et al. Diagnostika i lechenie fibrillyacii predserdij. Rekomendacii RKO, VNOA i ASSH. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013;18(4)S3:1–100. (In Russ.).
14. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):e1–e76.
15. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*. 2007;146(120):857–867. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
16. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
17. Patel MR. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
18. Beyer-Westendorf J, Foerster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;124(6):955–962. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563577
19. Douxfils J, Gosselin RC. Laboratory assessment of direct oral anticoagulants. Seminars in thrombosis and hemostasis. *Thieme Medical Publishers*. 2017;43(03):277–290. DOI: 10.1055/s-0036-1597296
20. Cuker A, et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(11):1128–1139. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.065
21. Rodina TA, et al. Development of an HPLC-MS/MS Method for Quantitative Determination of Rivaroxaban in Human Blood Serum. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(4):372–377. DOI: 10.1007/s11094-018-1824-3
22. Noguez JH, Ritchie JC. Quantitation of the oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and warfarin in plasma using ultra-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). *Clinical Applications of Mass Spectrometry in Drug Analysis*. Humana Press, New York, NY. 2016;21–27. DOI: 10.1007/978-1-4939-3252-8\_3

## ОБ АВТОРАХ

**\*Андрей Андреевич Данько**, кандидат медицинских наук;  
e-mail: andreida@mail.ru

**Евгений Владимирович Крюков**, доктор медицинских наук,  
профессор; ORCID: 0000-0002-8396-1936;  
SCOPUS: 57208311867; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

**Алексей Борисович Прокофьев**, доктор медицинских наук,  
профессор

**Артём Иванович Дмитриев**, аналитик

**Евгений Сергеевич Мельников**, кандидат фармацевтиче-  
ских наук

**Татьяна Александровна Родина**, кандидат химических наук

**Сергей Александрович Белков**, доктор медицинских наук,  
профессор

## AUTHORS INFO

**\*Andrey A. Danko**, candidate of medical sciences; e-mail:  
andreida@mail.ru

**Evgeny V. Kryukov**, doctor of medical sciences, professor;  
ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867;  
e-mail: evgeniy.md@mail.ru

**Alexey B. Prokofiev**, doctor of medical sciences, professor

**Artyom I. Dmitriev**, analyst

**Evgeny S. Melnikov**, candidate of pharmaceutical sciences

**Tatyana A. Rodina**, candidate of chemical sciences

**Sergey A. Belkov**, doctor of medical sciences, professor