

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **“АНАЛІЗ ФАРМАКОКІНЕТИЧНОЇ СУМІШНОСТІ РИВА-**
РОКСАБАНУ ІЗ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ, ЯКІ ПРИЗНАЧА-
ЮТЬСЯ ПРИ ЛІКУВАННІ COVID-19”

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 10802

напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація, промислова фармація»

Освітня програма «Фармація»

Клименко Катерина Василівна

Завідувач кафедри: професор, д.мед.н. М.В. Хайтович

Науковий керівник: професор, д.мед.н. Л.Л. Пінський

Рецензент:

Київ – 2025 р.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	4
Вступ.....	5
Розділ 1. Огляд літератури	7
1.1. Фібриляція передсердь: етіологія, клінічні прояви, лікування	7
1.2. Ривароксабан: механізм дії та метаболізм.....	14
1.3. Лікування Ривароксабаном кардіологічних пацієнтів, особливості застосування та його взаємодія з іншими лікарськими засобами.....	17
1.4. Ривароксабан у лікуванні фібриляції передсердь.....	22
1.5. Ривароксабан як попередження тромбозу у постінфекційному періоді у пацієнтів з COVID-19.	24
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	31
2.1. Вибірка пацієнтів	31
2.2. Вивчення фармакокінетичних властивостей ривароксабану	31
2.3. Збір та опрацювання даних	31
Розділ 3. Результати власних досліджень.....	32
3.1. Результати вивчення фармакокінетичних властивостей ривароксабану.....	32
3.2. Результати аналізу груп пацієнтів COVID-19.....	32
3.3. Результати вивчення сумісності Дексаметазону у малій дозі (16 мг або менше) та Ривароксабану.	32
3.4. Результати вивчення сумісності Флувоксаміну та Ривароксабану.	33
3.5. Результати вивчення сумісності Будесоніду (інгаляційно) та Ривароксабану.	34

3.6. Результати вивчення сумісності Фавіпіравіру та Ривароксабану.	35
3.7. Результати вивчення сумісності Метилпреднізолону (перорально або внутрішньовенно) та Ривароксабану.....	35
3.8. Результати вивчення сумісності Молнупіравіру та Ривароксабану.	36
3.9. Результати вивчення сумісності Ремдесивіру та Ривароксабану.	37
3.10. Результати вивчення сумісності Нірматрелвіру/Ритонавіру (5 днів застосування) та Ривароксабану.	38
3.11. Результати вивчення сумісності Тоцилізумабу та Ривароксабану.	39
3.12. Підсумки аналізу взаємодії Ривароксабану із препаратами для лікування COVID-19.....	40
Розділ 4. Обговорення результатів	42
Висновки	45
Список використаних джерел.....	46
Додатки.....	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АВК – антагоністи вітаміну К

АЧТЧ - активований частковий тромбопластиновий час

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВТЕ – венозна тромбоемболія

ГКС – гострий коронарний синдром

ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція

ЕКГ – електрокардіограма

ІХС – ішемічна хвороба серця

КТ – Комп'ютерна томографія грудної клітини

ЛВ – легеневі вени

НМГ – низькомолекулярний гепарин

ПАБ – периферична артеріальна хвороба

ПЧ - протромбіновий час

РР – Ривароксабан

СІХС – стабільна ішемічна хвороба серця

СН – серцева недостатність

ТГВ – тромбоз глибоких вен

ТЕЛА – легенева емболія

ТІА – транзиторна ішемічна атака

ТІА – транзиторна ішемічна атака

Фактор Ха – фактор згортання крові

ФП – фібриляція передсердь

Р-gp – Р-глікопротеїн

ВСТУП

Одним з серйозних ускладнень COVID-19 є імунотромбози, які мають місце, як в гострій стадії хвороби, так і в постCOVIDному періоді. Це потребує призначення прямих та непрямих антикоагулянтів для попередження серцево-судинних ускладнень. Крім фракціонованих та нефракціонованих гепаринів, широкого розповсюдження набули антитромботичні прямі інгібітори фактора Ха, зокрема Ривароксабан (PP).

Метою даної магістерської роботи є оцінка ролі фармацевтичної опіки при призначенні Ривароксабану пацієнтам з COVID-19, а саме вивчення клініко-фармакологічних властивостей Ривароксабану та розробка рекомендацій для його застосування у кардіологічних пацієнтів. Для цього я проаналізувала дані з наукових джерел та клінічних досліджень, які містять інформацію про застосування Ривароксабану у кардіологічних пацієнтів, які були інфіковані коронавірусною інфекцією COVID-19.

Цілі дослідження:

1. Проаналізувати сумісність ривароксабану із лікарськими засобами, які призначаються пацієнтам для лікування COVID-19.
2. Визначити частоту побічних реакцій при призначенні ривароксабану у хворих в постCOVIDному періоді.
3. Розробити рекомендації щодо можливості призначення ривароксабану кардіологічним пацієнтам при повторному інфікуванні COVID-19.

Був проведений аналіз одночасного застосування PP із лікарськими засобами для лікування COVID-19, використовуючи Ліверпульську базу даних взаємодії лікарських засобів (COVID-19 Drug Interactions). Також був проведений аналіз карт пацієнтів з метою визначення частоти побічних реакцій при призначенні PP у хворих в постCOVIDному періоді та розробка рекомендацій щодо застосування PP у кардіологічних пацієнтів при повторному інфікуванні COVID-19. Був використаний статистичний метод для обробки отриманих даних. Графічним методом були систематизовані та відображені результати

даного дослідження. Для обробки отриманих даних було застосовано статистичний метод, а результати дослідження були систематизовані та візуалізовані за допомогою графічних засобів. Отже, в даній магістерській роботі нами були застосовані такі методи дослідження: бібліосемантичний, статистичний та графічний.

Дане дослідження допоможе отримати інформацію про фармакологічні обмеження, особливості використання та альтернативи Ривароксабану у пацієнтів, які були інфіковані COVID-19 та мають супутні захворювання серцево-судинної системи. Як наслідок формування рекомендацій для ефективної та безпечної терапії запобігання тромботичних ускладнень у даної групи пацієнтів.

РОЗДІЛ 1. Огляд літератури

1.1. Фібриляція передсердь: етіологія, клінічні прояви, лікування

Фібриляція передсердь — це різнобічне гетерогенне захворювання, яке потребує орієнтованого на пацієнта підходу для лікування симптомів, зниження ризику інсульту та оптимізації контролю ритму, коли це потрібно [1].

Ідентифікація факторів ризику та відповідних супутніх захворювань дає можливість клініцистам діагностувати пацієнтів, які підходять для втручань для зниження ризику розвитку ФП, зниження ризику рецидиву ФП та цільового скринінгу тихої ФП [2].

Фактори ризику та можливі причини ФП включають літній вік, чоловічу стать, гіпертрофічну кардіоміопатію/гіпертрофію лівого шлуночка, ішемічну хворобу серця, ревматичну/клапанну хворобу серця, гіпертензію, дисфункцію лівого шлуночка/серцеву недостатність (СН), діабет, розширення лівого передсердя та куріння/захворювання легень. Ожиріння (люди, які страждають ожирінням мають на 51% вищий ризик розвитку ФП у порівнянні з людьми без ожиріння), апное уві сні, вроджені вади серця, вегетативна дисфункція, дисфункція синусового вузла та суправентрикулярні тахіаритмії, застосування діуретиків, кардіоторакальна хірургія, гіпертиреоз, перикардит, запої/алкогольні отруєння.

Гіпертонічна хвороба серця (67%–76%) та коронарна (ішемічна) хвороба серця є найпоширенішими основними розладами у пацієнтів з ФП. Ревматична хвороба серця, яка нині рідко зустрічається, пов'язана зі значно вищою частотою ФП [3].

Фібриляція передсердь класифікується за тривалістю та безперервністю, в першу чергу для розгляду лікування для припинення аритмії, яке називається контролем ритму. Здебільшого, чим довше у пацієнта ФП, тим менша ймовірність переходу до синусового ритму та його підтримки. Проте важливо

розуміти, що всі класифікації ФП включають ризик інсульту та системної емболії, і на цій основі не слід приймати рішення щодо антикоагуляції. ФП також може бути класифікована, як оборотна, по відношенню до гострого захворювання або операції, якщо немає основної серцевої патології (наприклад, післяопераційна ФП); невірогідне повторення після лікування; і не потребує тривалої антикоагулянтної терапії. Крім того, це може бути спровоковано, коли є суттєва патологія основного серцевого субстрату або патологія (наприклад, загострення хронічної обструктивної хвороби легень); ймовірність повторення; і це зазвичай вимагає антикоагулянтів [2].

Класифікація ФП наведена у таблиці 1.1 [2].

Таблиця 1.1

Класифікація ФП

Пароксизмальна ФП	Повторювані епізоди тривалістю >30 секунд, але <7 днів
Стійка ФП	Епізоди тривають >7 днів, але <1 року
Тривала ФП	Наявна більше 1 року, але з метою розгляду питання про контроль ритму
Постійна АФ	Безперервна АФ, де контроль ритму не розглядається

ФП являється найпоширенішою стійкою серцевою аритмією в усьому світі, глобальна поширеність становить близько 1%, досягаючи майже 10% у осіб старше 80 років. Це суттєва причина інвалідизації та смерті, особливо в похилому віці, внаслідок розвитку ускладнень, таких як інсульт, часті госпіталізації та кровотечі, пов'язані з антикоагулянтною терапією [4].

ФП є хронічним прогресуючим захворюванням, яке характеризується загостреннями і ремісіями. Спочатку перебіг ФП являється в основному ізольованим електричним розладом, який спричинений швидкими розрядами, що беруть початок головним чином із легеневих вен (ЛВ), або в результаті

посиленого автоматизму, також через активність післядеполяризації. Ці відпрацьовані імпульси ініціюють і підтримують ФП шляхом безперервного швидкого спрацьовування з вторинною дезорганізацією у фібриляційні хвилі. Кумулятивний ефект періодичних епізодів ФП полягає в електричному, скоротливому та структурному ремоделюванні, при цьому фіброз зумовлює повторне входження через структурні порушення провідності. Отже, саме це структурне ремоделювання передсердь і погіршення передсердної кардіоміопатії зумовлюють стійку аритмію та підтримують прогресування від пароксизмальної до стійкої форми ФП.

Існує мало даних стосовно природного розвитку ФП. Швидкість прогресування ФП до непароксизмального типу ФП суттєво варіюється через відмінності в характеристиках пацієнтів та супутніх захворюваннях, тривалості спостереження (прогресування виглядає нелінійним), дизайні дослідження (ретроспективне чи проспективне), і технології моніторингу аритмії. У рамках цих обмежень частина пацієнтів, які вже мали перший епізод ФП, залишатиметься без наступних рецидивів, перш за все якщо вони молоді та не мають супутніх захворювань на стадії лікування. Мета-аналіз 47 досліджень дав такий результат: частота прогресування від пароксизмальної до непароксизмальної ФП становила 7,1 на 100 пацієнто-років спостереження.

У відносно молодій та здоровій популяції з низьким ризиком прогресування ФП у 7,4% пацієнтів із симптоматичною пароксизмальною ФП, які отримували терапію антиаритмічними препаратами першої лінії, зауважувався епізод стійкої ФП на протязі 3 років дослідження, як було задокументовано безперервним моніторингом ритму, використовуючи імплантований кардіоприс-трій.

Прогностичні ознаки, пов'язані з прогресуванням від пароксизмальної до стійкої ФП, включають збільшення віку, наявність структурної серцевої патології, а саме розширення лівого передсердя і збільшення тягаря модифікованих факторів ризику та супутніх станів ризику, таких як гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння, СН, ішемічна хвороба серця, хронічна хвороба нирок, хронічна

обструктивна хвороба легень, перенесена транзиторна ішемічна атака (ТІА) або інсульт та обструктивне апное сну.

У патогенезі ФП беруть участь як екологічні, так і генетичні фактори. Дослідження показали сімейну агрегацію та спадковість ФП. Особи, які мають родича першого ступеня з ФП, мають підвищений ризик розвитку ФП на 40%.

Першим рідкісним патогенним варіантом, який пов'язаний із сімейним ФП, був виявлений у вольтаж-залежному калієвому каналі. З того часу інші варіанти були ідентифіковані в генах, що кодують калієві та натрієві канали у пацієнтів і сімей з ФП. До того ж, загальногеномні дослідження асоціацій, які заключалися у порівнюванні пацієнтів з ФП із загальною популяцією, виявили зв'язок між поширеним варіантом у локусі 4q25, некодуючою ділянкою геному поблизу гена PITX2, із збільшенням ризику розвитку ФП на 60%. А також дослідження повногеномних асоціацій показали зв'язок однонуклеотидних поліморфізмів у більш ніж 140 локусах з ФП. Встановлені однонуклеотидні поліморфізми в рамках загальногеномних асоціаційних досліджень, становлять ~22% ризику розвитку ФП. Полігенні показники ризику, які були отримані на базі цих однонуклеотидних поліморфізмів, пов'язуються з інсультом, наслідками після абляції ФП, реакцією на деякі препарати для контролю частоти та ритму. Нині рутинне клінічне генетичне тестування не має ніякого значення для літніх пацієнтів з ФП за умови відсутності сімейних захворювань. Але було б доцільно направляти пацієнтів із початком ФП, які не досягли 45 років без будь-яких наявних факторів ризику до клініки спадкової аритмії для аналізу питання про генетичне тестування та сімейний скринінг [5].

Найбільш поширеними симптомами ФП є серцебиття, зниження толерантності до фізичних навантажень і дискомфорт у грудях. Деякі пацієнти також можуть відчувати запаморочення, занепокоєння та збільшення виділення сечі через підвищену секрецію передсердного натрійуретичного пептиду. Тяжкість симптомів ФП суттєво відрізняється, деякі пацієнти можуть поступово переносити симптоми через їх неспецифічні або легкі симптоми. Приблизно 25%

пацієнтів інформують, що вони безсимптомні. Першочерговими ознаками ФП можуть бути також такі ускладнення, як тромбоемболія або серцева недостатність. Нестабільна гемодинаміка, викликана початком ФП, часто пов'язана зі структурним захворюванням серця та порушенням серцевої функції, а також може спостерігатися, коли ФП переходить у тріпотіння передсердь або коли воно супроводжується синдромом попереднього збудження, що призводить до вкрай швидкого ритму шлуночків. Синкопе у пацієнтів з ФП найчастіше спостерігається під час припинення пароксизмального епізоду ФП. Синкопе також може виникнути у випадках важких тромбоемболічних подій, гемодинамічно нестабільних станів, викликаних вкрай швидкою частотою серцевих скорочень, а також у пацієнтів із серцевими захворюваннями, такими як гіпертрофічна кардіоміопатія та стеноз аортального клапана [6].

ФП пов'язана з різноманітними ускладненнями, погіршенням якості життя, підвищенням захворюваності та смертності. Розуміння клінічних наслідків ФП має вирішальне значення для ефективного лікування та лікування:

1. Погіршення якості життя. Були повідомлення про погіршення якості життя принаймні у 60% пацієнтів з ФП, але лише у 17% були виявлені симптоми, що призводять до інвалідизації, що має більший вплив на жінок, пацієнтів молодшого віку та пацієнтів, які мають супутні захворювання.

2. Госпіталізації. Пацієнти з ФП мають річний рівень госпіталізації 10–40%. За оцінками, 30% пацієнтів госпіталізують один раз на рік, а 10% госпіталізують щонайменше двічі на рік, що становить удвічі більше випадків у порівнянні з пацієнтами з синусовим ритмом (37,5% проти 17,5%). Причинами госпіталізацій, які найчастіше зустрічаються є інсульт (49%), несерцеві причини (43%) і кровотечі (8%).

3. Підвищений ризик смертності. Ризик смертності вищий у 1,5–3,5 рази у порівнянні з пацієнтами, які мають синусовий ритм. До того ж, пацієнти з ФП мають інші серцево-судинні фактори ризику, а також супутні захворювання, які незалежно збільшують їхню смертність. У Фремінгемському когортному дослідженні ФП пов'язувалася з відношенням шансів (OR) 1,5 у

чоловіків і 1,9 у жінок стосовно смертності, а ризик смертності, пов'язаної з ФП, вагомо не змінювався з віком. У дослідженні RELY рандомізували 18113 пацієнтів, загалом 1371 смерть сталася на протязі середнього періоду дослідження, яке тривало 400 днів, що призвело до річного рівня смертності 3,84%. Основною причиною смерті були серцеві захворювання (37,35%), у тому числі як раптову серцеву смерть (22,25%), так і прогресуючу СН (15,1%). Смертні випадки, які були викликані судинною етіологією (10,14%), в основному зареєстровані у результаті інсульту/периферичної емболії (7%), кровотечі (2,84%) та емболії легеневої артерії (0,29%). Несерцево-судинні викликали 35,81% смертей і в основному пов'язані з раком (13,93%), дихальною недостатністю (5,76%), інфекціями (4,45%) та невизначеними причинами (2,77%).

4. Інсульт і емболія. Пацієнти з ФП мають підвищений ризик інсульту до 5 разів, що становить 20–30% інсультів, і припускають, що це є причиною більшості криптогенних інсультів. Ішемічний інсульт є першим проявом ФП у 2–5% пацієнтів. Інсульти, пов'язані з ФП, мають вищий ризик інвалідності та смертності у порівнянні з пацієнтами з інсультом загалом. Пацієнти з ФП також мають вищий ризик системної емболії, яка вражає нижні кінцівки (60%), мезентеріальну область (30%) і верхні кінцівки (10%).

5. Серцева недостатність. Повідомлялося, що частота СН становить 33%, 44% і 56% у пацієнтів, які мають пароксизмальну, персистуючу та постійну ФП відповідно. До того ж, як збережена, так і знижена фракція викиду СН зустрічається щонайменше вдвічі частіше у пацієнтів із ФП у порівнянні з тими, які мають синусовий ритм, причому збережена пов'язується частіше. У Framingham Heart Study близько 30% пацієнтів зі збереженою фракцією викиду мали ФП, і за результатами, у 62% пацієнтів, які страждають на збережену фракцію викиду розвинеться ФП у будь-який момент життя, що значно вище, ніж у когортах пацієнтів зі зниженою. Пацієнти з ФП мали подібне підвищення ризику смерті, госпіталізації з СН та інсульту у порівнянні з пацієнтами з синусовим ритмом, незалежно від фракції викиду.

6. Нервово-психічні розлади. Депресія була описана у 16–20% пацієнтів, а також існує вищий ризик когнітивних порушень і судинної деменції (HR 1,4 і 1,6 відповідно) незалежно від попереднього інсульту [6].

Для полегшення симптомів у пацієнтів, які мають ФП, використовується активний контроль ритму. З моменту опублікування рекомендацій ESC стосовно ФП у 2020 році, нова інформація свідчить, що пацієнти з ФП, яка з'явилася не так давно, факторами ризику інсульту, а також пацієнти з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду, мають кращі серцево-судинні результати у випадку лікування ритмом.

На сьогоднішній день лише невелика частка пацієнтів з ФП проходить лікування використовуючи терапію для контролю ритму. На основі результатів зменшення ефектів раннього контролю ритму та абляції АФ, пацієнти з ФП безумовно повинні пройти хоча б одну спробу активного контролю ритму. Це може бути «діагностична кардіоверсія», щоб виявити симптоми, які пов'язані з ФП, і кардіоміопатію, яка спричинена аритмією.

Раннє регулювання ритму зменшило результати у пацієнтів із СН. Абляція ФП зменшила серцево-судинні події у порівнянні з медичною терапією у двох рандомізованих дослідженнях, CASTLE-AF та CASTLE-HTx,3,15, а також у попередньо визначеному суб-аналізі дослідження SABANA. Декілька пацієнтів, у яких спостерігається хороший контроль симптомів застосовуючи тільки контроль ЧСС, і для яких попередження серцево-судинних подій більше не є актуальне (до прикладу, через похилий вік), мають можливість відмовитися від лікування ритму.

Ефект зниження результатів раннього контролю ритму був отриманий використанням антиаритмічних препаратів у більшості пацієнтів. Здобуття синусового ритму було найголовнішим посередником зниження результатів у EAST-AFNET. З дослідження EAST-AFNET стало відомо, що ранній і систематичний контроль ритму є результативним між типами ФП, зокрема пароксизмальну ФП, стійку ФП та ту ФП, яка була вперше діагностована. Антиаритмічні препарати були і є основним складником лікування контролю ритму [7].

1.2. Ривароксабан: механізм дії та метаболізм.

Ривароксабан, прямий пероральний антикоагулянт (рисунок 1.1). Він поширено застосовується для терапії венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів [8].

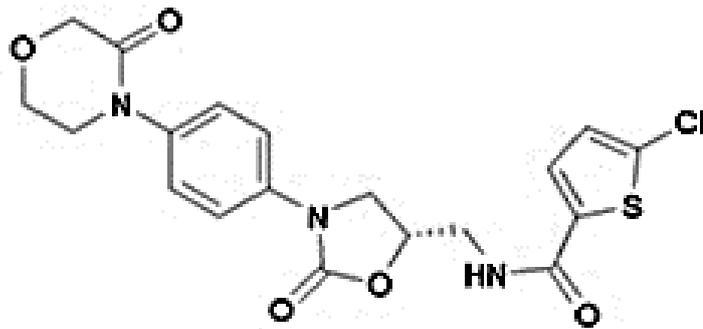


Рисунок 1.1 Структурна формула ривароксабану [*In vivo* evaluation of the pharmacokinetic interactions between almonertinib and rivaroxaban, almonertinib and apixaban. Front Pharmacol. 2023 Oct 4;14:1263975].

Ривароксабан — це прямий пероральний антикоагулянт, який використовується для профілактики та лікування різних тромбоемболічних захворювань. Механізм дії являє собою оборотне інгібування активованого фактора Ха, який є ключовим компонентом процесу згортання крові. Ліцензовані показання для ривароксабану включають: лікування емболії легеневої артерії (ТЕЛА) або тромбозу глибоких вен (ТГВ); профілактика рецидивів ПЕ або ТГВ; профілактика системної емболії або інсульту у пацієнтів з неклапанною ФП; профілактика ВТЕ у пацієнтів, які перенесли операцію з протезування кульшового або колінного суглоба.

Фактори коагуляції також беруть участь в інших біологічних процесах, таких як відновлення тканин, активація тромбоцитів і запалення. Отож, було припущено, що ривароксабан може мати додатковий вплив на ряд цих біологічних процесів [9].

Ривароксабан (Xarelto®) швидко всмоктується після перорального прийому, досягаючи C_{max} протягом 2–4 годин (рисунок 1.2). Період напіввиведення ривароксабану становить до 9 годин у здорових добровольців і до 12

годин у пацієнтів літнього віку. Швидке всмоктування ривароксабану було відображено фармакодинамічними даними, при цьому максимальне пригнічення активності фактора Ха досягалося протягом 1–4 годин після прийому дози ривароксабану в дослідженні одноразової дози [10].

Ривароксабан (Xarelto®) був схвалений для клінічного використання в 2008 році для профілактики ВТЕ у дорослих, які перенесли планову операцію із заміни кульшового або колінного суглоба. На сьогодні він також має познання для профілактики інсульту та системної емболії у дорослих із неклапанною ФП, а також для ТГВ і легеневої емболії (ТЕЛА), а також з метою профілактики рецидиву ТГВ і ТЕЛА у дорослих пацієнтів. До того ж, ривароксабан тепер схвалений у Європейському Союзі для профілактики атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів, які мають гострий коронарний синдром (ГКС) та які мають підвищені серцеві біомаркери, у поєднанні з аспірином (ацетилсаліциловою кислотою) з або без клопідогрелю чи тиклопідину [11].

Ривароксабан має подвійний спосіб виведення. Одна третина введеної дози зазнає прямої екскреції нирками у вигляді незміненої діючої речовини з сечею, насамперед через активну ниркову секрецію. Дослідження *in vitro* виявили, що ривароксабан є субстратом білків-транспортів Р-глікопротеїну. Решта дві третини введеної дози метаболізуються в печінці до неактивних метаболітів за допомогою ферментів цитохрому Р450 (СYP) СYP3A4 і СYP2J2 і за допомогою СYP-незалежних механізмів. Окислювальна деградація морфолінонової частини та гідроліз амідних зв'язків є місцями біотрансформації. Основних або активних циркулюючих метаболітів немає, і виведення відбувається як нирками, так і фекальними шляхами [12].

Отже, основним шляхом виведення є метаболічна деградація та виведення нирками у незміненому вигляді. Таким чином, ниркова та печінкова недостатність можуть зменшити кліренс ривароксабану, а препарати, які пригнічують ці шляхи виведення, можуть призвести до взаємодії між лікарськими засобами. Фізіологічно засноване фармакокінетичне дослідження (РВРК) вивчало фармакокінетичну поведінку ривароксабану в клінічних ситуаціях, коли

кліренс препарату порушений. Порушення функції нирок і печінки відтворювали шляхом коригування специфічних для захворювання параметрів, а супутнє вживання ліків відтворювали шляхом зміни активності ферментів у віртуальних популяціях ($n = 1000$) і порівнювали з фармакокінетичними прогнозами у віртуальних здорових популяціях і клінічними спостереженнями. Застосовували такі дози ривароксабану як 10 мг або 20 мг. Ниркова недостатність легкого та середнього ступеня тяжкості мала неістотний вплив на площу під кривою «концентрація-час» і максимальну концентрацію ривароксабану в плазмі крові, в той час як тяжка ниркова недостатність викликала більш виражене підвищення цих параметрів у порівнянні з нормальною функцією нирок. Площа під кривою «концентрація-час» і максимальна концентрація в плазмі збільшувались із ступенем тяжкості печінкової недостатності. Ці ефекти були меншими під час моделювання порівняно з клінічними спостереженнями. Стах збільшувалася з інтенсивністю інгібіторів цитохрому CYP3A4 та P-gp (P-глікопротеїну) в моделюванні та клінічних спостереженнях [13].

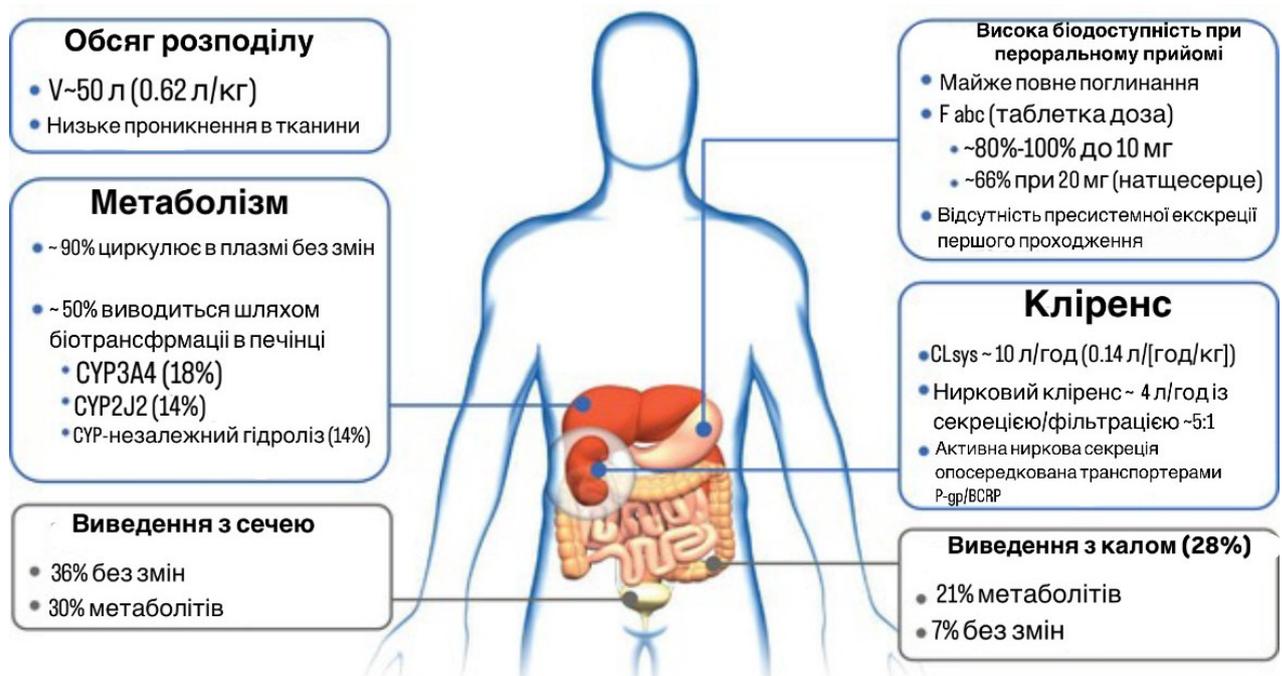


Рисунок 1.2 Метаболічний кліренс та шляхи елімінації ривароксабану на основі досліджень *in vitro* та балансу маси людини, абсолютної біодоступності та досліджень ниркової недостатності. BCRP, білок резистентності раку молочної залози; CL_{sys}, системний кліренс плазми; CYP, цитохром P450; F_{abs},

абсолютна пероральна біодоступність; P-gp, P-глікопротеїн; VSS, об'єм розподілу в стаціонарному стані [Applications of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Rivaroxaban—Renal and Hepatic Impairment and Drug-Drug Interaction Potential. J Clin Pharmacol. 2021 Jan 6;61(5):656–665].

1.3. Лікування Ривароксабаном кардіологічних пацієнтів, особливості застосування та його взаємодія з іншими лікарськими засобами

Антагоністи вітаміну К (АВК) застосовуються для антикоагуляції у людей з 1954 року. Проте через різноманітні обмеження АВК, такі як взаємодія між ліками, вузьке терапевтичне вікно та потреба аналізу крові для моніторингу терапевтичного ефекту, які мають вплив на специфічні мішені (фактор Ха та/або фактор II). Ривароксабан є прямим інгібітором фактора Ха і був вивченим при різних тромбоемболічних та атеротромботичних станах. Фактор Ха має важливе значення як у внутрішньому, так і зовнішньому шляхах згортання крові, що спричинює подальшу активацію тромбіну та утворення тромбу. Ривароксабан — це невелика молекула, яка протилежно гальмує як вільний, так і фактор Ха, який пов'язаний зі згустком. До недавнього часу він використовувався здебільшого для неклапанної ФП та тромбозу глибоких вен (ТГВ), але його застосування підвищується при дедалі більшій різноманітності судинних станів, зокрема у випадках захворювань коронарних артерій, периферичних артерій і тромбопрофілактиці [14].

Показання до застосування та затвердження Ривароксабану наведені в таблиці 1.2 [14].

Таблиця 1.2

Використання Ривароксабану

Показання	Рік затвердження	Країна
Профілактика ТГВ/ТЕЛА в хірургії кульшового та колінного суглобів	2008 рік в Європі 2011 в США	
ФП	2011	США та Європа

Лікування ТГВ/ТЕЛА	2012	США та Європа
Гострий коронарний синдром	2013	Європа
Для зниження ризику ВТЕ після 6 місяців лікування ТГВ/ТЕЛА	2017	США та Європа
Стабільна ішемічна хвороба серця (СІХС)	2018	США та Європа
Периферична артеріальна хвороба (ПАБ)	2018	США та Європа
Профілактика ТГВ/ТЕЛА при гострих захворюваннях	2019	США

Ривароксабан та хронічна хвороба нирок. Ривароксабан досліджували у пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок, було підсумовано сучасні знання, що підтверджують його застосування пацієнтами з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну від 15 до < 30 мл/хв). Клінічні фармакологічні дослідження показали збільшення системної експозиції ривароксабану, інгібування фактора Ха та протромбінового часу зі зниженням функції нирок [15].

Дози ривароксабану, які показані при захворюваннях в залежності від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) наведені в таблиці 1.3 [16].

Таблиця 1.3

Дозування ривароксабану при різних захворюваннях

Стан	ШКФ	Доза
Неклапанна ФП	>50 мл/хв	20 мг щодня
	15-50 мл/хв	15 мг щодня
	<15 мл/хв.	Не рекомендується
Лікування ТГВ/ТЕЛА	>30 мл/хв	15 мг 2 рази на день протягом 3 тижнів, потім 20 мг щодня.
	<30 мл/хв.	Не рекомендується
Профілактика ТГВ/ТЕЛА при хірургічних втручаннях на кульшовому та колінному суглобах	>30 мл/хв	10 мг щодня
	<30 мл/хв.	Не рекомендується

Профілактика ТГВ/ТЕЛА при гострих медичних захворюваннях	>30 мл/хв <30 мл/хв.	10 мг щодня Не рекомендується
Стабільна ішемічна хвороба серця	>30 мл/хв 15-30 мл/хв <15 мл/хв.	2,5 мг 2 рази на день 2,5 мг 2 рази на день з обережністю Не рекомендується
Захворювання периферичних артерій	>30 мл/хв 15-30 мл/хв <15 мл/хв.	2,5 мг 2 рази на день 2,5 мг 2 рази на день з обережністю Не рекомендується
Синдром гострої коронарної артерії	>30 мл/хв 15-30 мл/хв <15 мл/хв.	2,5 мг 2 рази на добу 2,5 мг 2 рази на день з обережністю Не рекомендується

Пацієнти з порушенням функції нирок мають підвищений ризик ВТЕ у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Відносний ризик ВТЕ підвищується зі зниженням функції нирок від 1,28 для тих, хто має незначне зниження функції нирок (розрахована швидкість клубочкової фільтрації від 60 до 89 мл/хв) до 2,09 для тих, хто має швидкість клубочкової фільтрації від 15 до 59 мл/хв. Ризик кровотечі також може посилюватися у пацієнтів із захворюваннями нирок, а також у пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок, які проходять гемодіаліз, є ризик кровотечі в результаті застосування гепарину для запобігання утворенню тромбів у екстракорпоральному контурі; потреба доступу до великих кровоносних судин; а також порушення рухливості тромбоцитів, секреторної функції та взаємодії зі стінками судин.

Програма клінічної розробки для лікування та профілактики ВТЕ виключала пацієнтів із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв; проте було включено обмежену кількість пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю. Результати ефективності у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю значно не відрізнялися від результатів у пацієнтів із кращою функцією нирок. Також не спостерігалось підвищення частоти великих кровотеч при застосуванні ривароксабану у пацієнтів із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв. Разом ці фармакологічні та

клінічні дані показують, що у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю дозволені дози ривароксабану можна застосовувати для лікування та профілактики ВТЕ [15].

Взаємодія Ривароксабану з іншими лікарськими засобами. Оскільки елімінація ривароксабану відбувається переважно за допомогою цитохрому СYP3A4 та P-gp, слід уникати одночасного застосування сильних інгібіторів та індукторів СYP3A4 та комбінованих P-gp [17].

Одночасне застосування препаратів, які пригнічують один і той самий шлях кліренсу та виведення, може призвести до небажаних реакцій. Застосування інгібіторів СYP3A4 та P-gp, а саме: кетоконазолу, ритонавіру, кларитроміцину, еритроміцину та флуконазолу з ривароксабаном, оцінювали, використовуючи моделі Фізіологічно заснованого фармакокінетичного (РВРК) моделювання, і порівнювали з попередніми клінічними спостереженнями у здорових добровольців. Як і очікувалося, Стах ривароксабану збільшувалося разом із силою інгібіторів.

Було проведено додаткове моделювання для оцінки можливого впливу інгібування СYP3A4 і P-gp, у тому числі за допомогою антиаритмічних препаратів аміодарону та дронедаарону, на фармакокінетику ривароксабану. Модель передбачила від невеликого до помірного збільшення AUC ривароксабану в комбінації з дронедаароном або аміодароном [13].

Було проведено сім одноцентрових досліджень з метою визначення ступеня потенційної взаємодії ривароксабану (10 мг або 20 мг) і кетоконазолу (200 мг один раз на добу), ритонавіру (600 мг двічі на добу), кларитроміцину (500 мг двічі на добу), еритроміцину (500 мг тричі на добу), флуконазолу (400 мг один раз на добу), мідазоламу (7,5 мг). Було проведено додаткове дослідження, з метою визначення ступеню можливої взаємодії між ривароксабаном (10 мг один раз на добу) і високою дозою кетоконазолу (400 мг один раз на добу). До цих досліджень були зараховані здорові чоловіки у віці 18-55 років з індексом маси тіла 18-32 кг/м². Частота їх серцевих скорочень у стані

спокою становила 45-90 ударів/хв⁻¹, систолічний артеріальний тиск 100-145 мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск < 95 мм рт.ст., а також відсутні відповідні патологічні зміни в їх електрокардіограмі (ЕКГ). Критеріями виключення були будь-які клінічно відповідні стани (минулі або теперішні), які могли завадити вірним результатам дослідження, а також будь-які порушення коагуляції або розлади, які пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі.

Ривароксабан не взаємодіяв з мідазоламом (субстрат CYP3A4). Вплив ривароксабану при одночасному застосуванні з мідазоламом деякою мірою зменшився на 11% у порівнянні з самим ривароксабаном. Наступні препарати помірно уражені впливом ривароксабану, але не в клінічно значущій мірі: інгібітор еритроміцину (помірний інгібітор CYP3A4/ P-gp; 34% збільшення), кларитроміцин (сильний інгібітор CYP3A4/помірний P-gp; 54% збільшення) і флуконазол (помірний інгібітор CYP3A4; 42% збільшення). Значне збільшення впливу ривароксабану було продемонстровано сильними інгібіторами CYP3A4, P-gp (та потенційними інгібіторами CYP2J2) кетоконазолом (збільшення на 158% для 400 мг одноразової добової дози) та ритонавіром (збільшення на 153%) [18].

Можливі взаємодії Ривароксабану з іншими лікарськими засобами та рекомендації з застосування представлені в таблиці 1.4 [19].

Таблиця 1.4

Взаємодія деяких лікарських засобів із Ривароксабаном

Осаджувальний препарат	Природа взаємодії	Рекомендації
Аміодарон	Слабке інгібування CYP3A4 та P-gp	Моніторинг виникнення кровотечі

Циклоспорини	Сильне інгібування Р- gr та інгібування СУР3А4	Добре, якщо кліренс креатиніну < 50 мл/хв
Дронедарон	Сильне інгібування Р- gr і помірне інгібу- вання СУР3А4	Добре, якщо кліренс креатиніну < 80 мл/хв, в іншому випадку по- трібно підбирати аль- тернативу
Ітраконазол	Сильне інгібування Р- gr і помірне інгібу- вання СУР3А4	Уникати комбінації
Кетоконазол	Сильне інгібування Р- gr і помірне інгібу- вання СУР3А4	Уникати комбінації
Лапатаніб	Сильне Р-gr інгібу- вання	Не вивчено, уникати комбінації
Ритонавір	Сильне інгібування СУР3А4	Уникати комбінації
Інгібітори тиро- зинкінази	Сильне інгібування СУР3А4	Уникати комбінації
Верапаміл	Сильне інгібування Р- gr і помірне інгібу- вання СУР3А4	Добре, якщо кліренс креатиніну < 80 мл/хв, в іншому випадку ви- користовувати ди- лтіазем

1.4. Ривароксабан у лікуванні фібриляції передсердь.

Фібриляція передсердь продовжує бути однією з найпоширеніших і найсерйозніших аритмій, тому є складною проблемою у світі. Сучасній медицині необхідно невідкладно впоратися із нею. За останні роки кількість пацієнтів з

ФП збільшилася, а захворюваність і смертність так само зросли. Різноманітні ускладнення, які спричинені ФП, є основними причинами інсульту, який схильний зумовлювати смерті та інвалідності. До того ж, частота інсульту пацієнтів з ФП в п'ять разів вище, аніж у тих, які її не мають. Дослідження дали такі результати: смертність від інсульту у пацієнтів із ФП досягає 20%, а рівень інвалідизації – близько 60%. Більше того, ФП є самостійним фактором ризику інсульту. Крім того, що фібриляція передсердь спричиняє ішемічну хворобу серця і тісно пов'язана зі смертю пацієнтів з ішемічною хворобою серця, вона також призводить до виникнення інсульту. Система оцінки CHADS2 (шкала для оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібриляцією передсердь) була запропонована в 2006 році з метою діагностики та лікування фібриляції передсердь. У цій системі оцінювання гіпертонія, серцева недостатність та діабет мають роль незалежних факторів ризику інсульту у пацієнтів з ФП з оцінкою 1. Якщо пацієнт мав в анамнезі інсульт, транзиторну ішемічну атаку (ТІА) або тромбоз, оцінка була в два рази вище, у порівнянні з іншими факторами ризику. Коли оцінка CHADS2 пацієнтів з ФП ≥ 2 , тоді частота інсульту вище, тому потрібно стандартизувати використання антикоагулянтів. Різноманітні фактори ризику мають бути оцінені строго згідно до рекомендацій з діагностики та лікування ФП, ризик інсульту має бути строго оцінений, а антикоагулянтна терапія має бути вчасно надана пацієнтам з ФП.

Був схвалений інгібітор фактору Ха Ривароксабан з метою профілактики тромбозу після ортопедичної операції. Ривароксабан також може застосовуватися при лікуванні венозного тромбозу. Він є характерним препаратом інгібітора фактору Ха, і його механізм дії полягає в інгібуванні фактору Ха в організмі. Опісля блокує перетворення протромбіну (фактор II) в тромбін (фактор Ia), гальмує вироблення тромбіну, створює ефект антикоагуляції, профілактики та лікування тромбу. Ривароксабан володіє такими перевагами, як безпека, ефективність і зручність у профілактиці та лікуванні тромбоемболічних захворювань. Дослідження показали, що ривароксабан у пацієнтів з ФП може суттєво скоротити час кардіоверсії. Мета-аналіз також транслює те, що терапія

ривароксабаном у пацієнтів з ФП може суттєво зменшити ризики інсульту, внутрішньочерепних крововиливів та смертності. Дослідження ROCKET AF, яке є найбільшим подвійним сліпим дослідженням з профілактики інсульту у пацієнтів з ФП, що охопило 14 264 пацієнтів, яке порівнювало ривароксабан (1 раз на добу) з варфарином у скоригованій дозі, демонструє, що ривароксабан має потенційну здатність бути альтернативою варфарину в профілактиці системної емболії та інсульту у пацієнтів з фібриляцією передсердь. Потрібно наголосити, що пацієнтам похилого віку з ФП, які мають у минулому кровотечі, як реакцію на варфарин і не бажають або не можуть отримувати лікування варфарином, слід обирати такий препарат, як ривароксабан [20].

Ривароксабан має практичні переваги у порівнянні з варфарином та іншими антагоністами вітаміну К, включно з досить швидким початком дії, невеликою кількістю взаємодії з іншими лікарськими засобами, відсутністю дієтичних взаємодій, а також має очікуваний антикоагулянтний ефект і не потребує регулярного моніторингу коагуляції.

Ривароксабан рекомендований для антикоагуляції у пацієнтів, які мають неклапанну ФП з одним або кількома факторами ризику інсульту та які не мають специфічних протипоказань [21].

1.5. Ривароксабан як попередження тромбозу у постінфекційному періоді у пацієнтів з COVID-19.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) у перший раз була відкрита в грудні 2019 року і з того часу розповсюдилася мало не по всьому світу. Патогенна інфекція COVID-19 є новим коронавірусом, який структурно відповідний вірусу, котрий є причиною важкого гострого респіраторного синдрому (ГРВІ). У зв'язку з масштабним розповсюдженням Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) 12 березня 2020 року оголосила пандемію. COVID-19 проявляв руйнівний вплив, забравши мільйони життів. Попри те,

що вакцини виготовлялися та поставлялися з небувалою швидкістю, вірус мутував, створюючи небезпеку для людських життів. З'ясовувано, що COVID-19 вражає мало не всі органи тіла, викликає широкий спектр симптомів [22].

SARS-CoV-2 є третім представником сімейства коронавірусів (рисунок 1.3). Вони є високопатогенними для людської популяції та зумовлюють COVID-19 у верхніх дихальних шляхах. Діагностовано щонайменше 220 563 227 випадків зараження та більше 4 565 483 смертей по всьому світу. Родина Коронавіруси містить 27–34 кілооснови позитивної та одноланцюгової РНК, які являються найбільшими геномами серед РНК-вірусів. Підтверджено, що сімейство коронавірусів володіють читанням коректури. Коронавіруси поділяються на чотири роди: альфа-CoV, бета-CoV, гамма-CoV і дельта-CoV. Вони можуть спричиняти інфекцію у людей і тварин з високою швидкістю рекомбінації, спричиняючи різні захворювання, у тому числі респіраторний синдром, ниркові, кишкові та неврологічні розлади. Сім патогенних штамів, які можуть спричиняти легкі та важкі інфекції у людей, відносяться до родини Коронавіруси.

SARS-CoV-2 досить інфекційний і передається повітряно-крапельним шляхом, прямим контактом і контактом із зараженими предметами. Генетична схожість SARS-CoV-2 з MERS-CoV і SARS-CoV складає 50% і 79% відповідно. Головною мішенню SARS-CoV-2 є нижні дихальні шляхи. Не зважаючи на те, що деякі розповсюджені грипоподібні симптоми захворювання COVID-19, такі як сухий кашель, лихоманка, втома, і біль, подібні на симптоми двох старих коронавірусів, певні нові ознаки, такі як втрата смаку або нюху, міокардит, задишка, шлунково-кишкові розлади, неврологічні симптоми та шкірні прояви виникають щодня. SARS-CoV-2 може викликати безсимптомні або легкі респіраторні інфекції та пневмонію [23].

Знання генетичних і структурних характерних ознак SARS-CoV-2 є важливою умовою при розробці ефективних діагностичних засобів. SARS-CoV-2 вперше було виділено та секвеновано в Китаї в січні 2020 року. Трансмісійна електронна мікроскопія відкрила, що SARS-CoV-2 має діаметр у діапазоні від

60 до 140 нм, а його морфологія ідентична морфології інших представників, які належать до родини Коронавіруси [24].

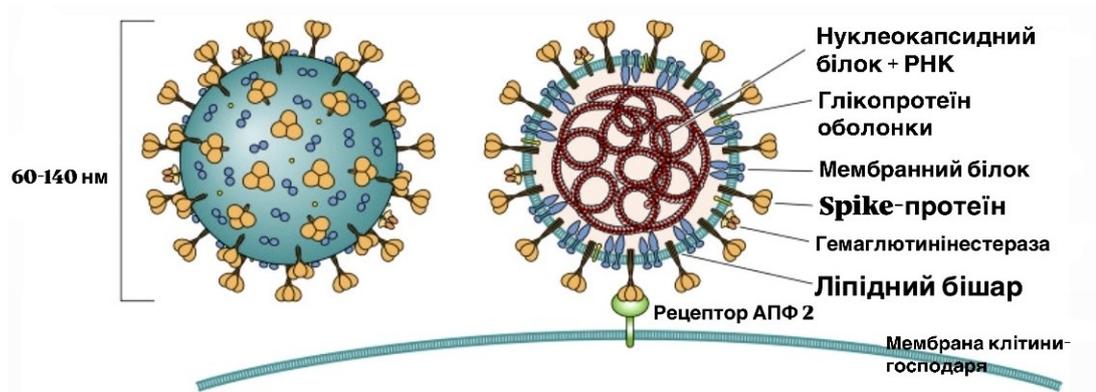


Рисунок 1.3 Фізична структура та структура геному SARS-CoV-2 [Seyed Hamid Safiabadi Tali, Jason J LeBlanc, Zubi Sadiq, Oyejide Damilola Oyewunmi, Carolina Camargo, Bahareh Nikpour, Narges Armanfard, Selena M Sagan, Sana Jahanshahi-Anbui. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. Clin Microbiol Rev. 2021 May 12;34(3):e00228-20].

Кардіологічні ускладнення при COVID-19. Повідомлялося про випадки, коли COVID-19 виявили після тромбозу глибоких вен або болю в животі (тромбоз вісцеральних вен), попри те, що були відсутні будь-які респіраторні симптоми. Крім того, у багатьох звітах описується ішемія нижніх кінцівок, а слугують причиною внутрішньоаортальні тромби. Тромбоз, який виник через COVID-19, переважно помічається в легенях, але має здатність утворюватися в різних частинах тіла з пов'язаними фізичними ознаками. Тож, COVID-19 потрібно додати до диференціальної діагностики, коли фізикальні результати вказують на тромбоз, у першу чергу під час пандемії COVID-19 [28].

Коагулопатія є надзвичайно розповсюдженим ускладненням COVID-19. Кілька клінічних досліджень продемонстрували, що COVID-19 асоціюється із вищим ризиком тромбозу. З цих пацієнтів 17% мали ТЕЛА, ТГВ або інші судинні захворювання. Розтини пацієнтів, які хворіли на COVID-19

продемонстрували, що тромби в легневих судинах є звичайною подією. Аномалії коагуляції так само сильно розповсюджені у цих пацієнтів. Люди з COVID-19 знаходяться в групі ризику тромбоемболічних захворювань не тільки під час перебування в лікарні, а також і після виписки.

Дослідження, які були включені, мали такий набір стандартів: I) дослідження було проведене по принципу РКД; II) учасники дослідження мали вік від 18 років; III) у дослідженні брали участь пацієнти, які мали лабораторно підтверджені випадки захворювання на COVID-19; і IV) учасники були розподілені до групи ривароксабану, тобто вони приймали антикоагулянт ривароксабан, в той час як контрольна група приймала плацебо.

Тромботичні події досліджувалися в усіх включених дослідженнях. Ці події включають емболію легеневої артерії, гостру ішемію кінцівок, симптоматичну венозну тромбоемболію, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і системну артеріальну емболію поза центральною нервовою системою. Результати дослідження показали, що ривароксабан у профілактичній дозі є більш ефективним, ніж група плацебо, у випадку зменшення тромботичних подій [25].

Макро- та мікротромбози. Тромбоз, який з'являється при COVID-19, можна систематизувати як «макротромбоз» або «мікротромбоз» відповідно до розміру. Прийнято вважати, що ці два типи тромбозу різняться не тільки розміром, але й етіологією та реакцією на лікування.

Макротромбоз – це артеріальний або венозний тромбоз різного розміру, який можна виявити за допомогою візуалізаційних досліджень, таких як КТ із контрастним підсиленням або ультразвукове дослідження. Серед 184 пацієнтів з COVID-19, які потрапили у відділення інтенсивної терапії, 40% мали саме макротромбози. Проте немає відомостей про фактичну частоту макротромбозу у випадку тяжкого перебігу COVID-19 через складність проведення адекватних КТ-досліджень із контрастним підсиленням у пацієнтів, які мають тяжке захворювання та які потрапили у відділення інтенсивної терапії. Отже, фактична частота макротромбозів при важкій формі COVID-19 може бути ще вищою.

Мікротромби не помічаються при візуалізаційних дослідженнях, таким чином більшість мікротромбів патологічно діагностуються на аутопсії. Ці тромби містять як фібрин, так і тромбоцитарні компоненти, а звіт про аутопсію місця SARS-CoV-2 виявив переважну кількість SARS-CoV-2 у легенях. Це може бути тому, що рецептор АПФ 2, рецептор SARS-CoV-2 на стороні хазяїна, сильно експресується в клітинах альвеолярного епітелію типу II. У легенях може траплятися пошкодження ендотелію з активацією макрофагів, активацією комплементу, активацією тканинного фактора та втратою тромбомодуліну, що викликає утворення масивних тромбів. Прийнято вважати, що підвищення D-димеру в плазмі у пацієнтів із COVID-19 демонструє не лише виникнення тромбів у циркулюючій крові, але й розпад фібринових згустків, утворених в альвеолах або паренхімі легенів, і проникнення побічних продуктів цього розкладання в кровообіг. У зв'язку з тим, що мікротромбоз включає різні фактори, за винятком активації тромбоцитів і коагуляції, такі як екстрацелюлярні пастки нейтрофілів і ендотеліт судин, дієвість антитромбоцитарних і антикоагулянтних препаратів проти мікротромбозу може бути меншою, ніж проти макротромбозу [28].

Тромботичні явища не обмежувалися легеневою судинною системою; тромбоемболічні явища також були виявлені в нирках, причому в 30% досліджених зразків виявлено тромби в клубочкових капілярах [29].

Венозна тромбоемболія. COVID-19 є основним чинником ризику ВТЕ, який може з'явитися як в амбулаторних умовах, так і під час госпіталізації, а також після виписки з лікарні. 80 розтинів, які були проведені у Гамбурзі, показали, що переважно причиною смерті пацієнтів із COVID-19 є пневмонія, далі емболія легеневої артерії в поєднанні з пневмонією. 53 померлих мали серцево-судинні захворювання (85%), захворювання легень (55%), захворювання центральної нервової системи (35%), захворювання нирок (34%), цукровий діабет (21%), ожиріння (21%). Частота аутопсії, задокументованої ВТЕ, становила 42,5%. Важливо, що 10 із 26 пацієнтів (38%), які померли вдома, мали ВТЕ, що є доказом того, що ризик ВТЕ встановлюється не лише

госпіталізацією, а головним чином інфекцією SARS-CoV-2 і тяжкістю COVID-19. Комплексний огляд гістологічних уражень легенів, про які стало відомо під час аутоптичних досліджень у пацієнтів із COVID-19, засвідчує роль ВТЕ у процесі загострення захворювання.

Під час хвилі епідемії лікарні переповнені, і пацієнти з легкою або навіть середньою формою COVID-19 одержують медичну допомогу вдома. Певні з них мають високий ризик розвитку ВТЕ щонайменше в період лежання в ліжку. Ці пацієнти мають бути миттєво виявлені за допомогою балів IMPROVE (шкала для прогнозу ВТЕ) та одержати фармакологічну тромбопрофілактику у випадку відсутності протипоказань або фактора ризику кровотечі. Профілактичну дозу ривароксабану 10 мг один раз на день можна обрати для тромбопрофілактики в амбулаторних пацієнтів із високим ризиком ВТЕ при COVID-19.

Пацієнтам, які мають високий ризик появи ВТЕ та кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв також можна використати тромбопрофілактику ривароксабаном 10 мг [26].

Тромбоемболія легеневої артерії. 45-річний іранець був інфікований SARS-CoV-2 і мав ознаки COVID-19. Комп'ютерна томографія грудної клітини (КТ) показала двостороннє та багатодолькове матове помутніння, специфічний прояв пневмонії COVID-19.

По тому як характеристика матового помутніння була виявлена після загальних симптомів, включаючи лихоманку ($< 38,5$ °C), сухий кашель, втома, пневмонію та насичення крові киснем 88%, під час пандемії COVID-19 пацієнта було госпіталізовано як типовий випадок COVID -19 пневмонія. Під час госпіталізації не було жодних ознак або симптомів ВТЕ, включаючи ТГВ.

Виникнення болю в грудях і тахікардії десь через 30 годин після виписки з лікарні змусила виміряти D-димер в аналізі крові. Значення D-димеру було $> 7,99$ мкг/мл (еталонне значення 0,0–0,50 мкг/мл). Була проведена КТ-ангіографія, яка продемонструвала дефекти наповнення латеральної сегментної

гілки правої нижньої частки і задньо-медіальних сегментів лівої нижньої частки легеневих артерій, що означало гостру тромбоемболію легеневої артерії.

Отже, було призначено приймати таблетки ривароксабану по 15 мг двічі на день протягом 21 дня, далі таблетки ривароксабану по 20 мг один раз на день на протязі решти періоду лікування [27].

Ризики кровотечі та фібринолізу. При коагулопатії, викликаній COVID-19, необхідно звернути увагу як на тромбоз, так і на кровотечу. Попри те, що велика увага приділяється тромбозу та активації згортання крові, майже ніколи не було звітів про кровотечу та фібриноліз.

У деяких важких випадках виникає прогресуюча фібринолітична активація та сильні симптоми кровотечі. Окрім порушення згортання крові внаслідок масивного вивільнення з тканин тромбопластичних речовин посиленого фібринолітичного типу, інші причини кровотечі при важкій формі COVID-19 включають побічні ефекти антикоагулянтів, які використовуються для запобігання або лікування тромбозу, ламкість судин, пов'язану з ендотеліїтом і низький рівень тромбоцитів.

Коли у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 виникає кровотеча, вимірювання протромбінового часу (ПЧ), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), фібриногену, D-димеру та плазміногену є основним кроком до відповідної диференціації [28].

РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження

2.1. Вибірка пацієнтів

При проведенні дослідження було проаналізовано 57 історій хвороб та амбулаторних карт хворих на COVID-19, які приймали ривароксабан в гострому періоді в щоденній дозі 20-40 мг.

2.2. Вивчення фармакокінетичних властивостей ривароксабану

Для аналізу фармакокінетичних характеристик ривароксабану ми використали бібліосемантичний метод. Було проведено систематизований огляд наукових публікацій, клінічних рекомендацій та авторитетних баз даних лікарських засобів.

2.3. Збір та опрацювання даних

Був проведений аналіз одночасного застосування РР із лікарськими засобами для лікування COVID-19, використовуючи Ліверпульську базу даних взаємодії лікарських засобів (COVID-19 Drug Interactions). Також був проведений аналіз карт пацієнтів з метою визначення частоти побічних реакцій при призначенні РР у хворих в постковідному періоді та розробка рекомендацій щодо застосування РР у кардіологічних пацієнтів при повторному інфікуванні COVID-19. Був використаний статистичний метод для обробки отриманих даних. Графічним методом були систематизовані та відображені результати даного дослідження. Для обробки отриманих даних було застосовано статистичний метод, а результати дослідження були систематизовані та візуалізовані за допомогою графічних засобів. Отже, в даній магістерській роботі нами були застосовані такі методи дослідження: бібліосемантичний, статистичний та графічний.

РОЗДІЛ 3. Результати власних досліджень

3.1. Результати вивчення фармакокінетичних властивостей ривароксабану.

Дослідивши фармакокінетичні властивості ривароксабану стало відомо, що його біотрансформація відбувається за рахунок ізоферментів CYP 3A4, CYP 2J2, а також він є субстратом для білків-переносників P-gr [30].

3.2. Результати аналізу груп пацієнтів COVID-19.

У межах дослідження було проаналізовано медичні карти пацієнтів, які хворіли на COVID-19 та отримували ривароксабан у гострий період захворювання; за визначеними критеріями до подальшого аналізу було включено 57 історій хвороб та амбулаторних карт.

3.3. Результати вивчення сумісності Дексаметазону у малій дозі (16 мг або менше) та Ривароксабану.

Потенційна клінічно значуща взаємодія - вимагатиме додаткового моніторингу, зміни дозування препарату або час введення.

Очікується, що Дексаметазон у низьких дозах виявляє слабку індукційну дію на CYP3A4 та P-gr. Клінічні дані показали, що низькі дози Дексаметазону суттєво не впливають на концентрацію ривароксабану у госпіталізованих пацієнтів, які не тяжкохворі із COVID-19. Однак навіть якщо ступінь лікарської взаємодії обмежений, COVID-19 пов'язаний з гіперкоагулопатією та надмірною кількістю тромботичних ускладнень; альтернативою можуть бути низькомолекулярні гепарини, які слід розглянути у пацієнтів із тяжкою формою захворювання COVID-19 (рисунок 3.1).

www.covid19-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 11 March 2025

Treatment	Co-medications
Dexamethasone (low dose; 16 mg or less)	Rivaroxaban

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report.

Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Рисунок 3.1. Одночасне застосування Дексаметазону у малій дозі (16 мг або менше) та Ривароксабану.

3.4. Результати вивчення сумісності Флувоксаміну та Ривароксабану.

Потенційна клінічно значуща взаємодія - вимагатиме додаткового моніторингу, зміни дозування препарату або час введення.

Концентрації ривароксабану можуть підвищуватися у результаті помірною інгібування CYP3A4 флувоксаміном. Одночасне застосування з флуконазолом (помірний інгібітор CYP3A4) підвищувало концентрацію ривароксабану в 1,4 раза. Подібний ефект слід очікувати від флувоксаміну. Цей ефект, можливо, не є клінічно вагомим у більшості пацієнтів, на відміну від пацієнтів із високим ризиком. Однак все ж варто бути обережними, адже з'являються докази того, що запальні зміни також мають інгібуючу дію на CYP3A4 і P-gp; очікується, що величина цього додаткового ефекту буде менш вираженою у пацієнтів з COVID-19, які мають низький рівень запалення (рисунок 3.2).

www.covid19-druginteractions.org 

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 11 March 2025

Treatment	Co-medications
Fluvoxamine	Rivaroxaban

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report.

Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Рисунок 3.2. Одночасне призначення Флувоксаміну та Ривароксабану.

3.5. Результати вивчення сумісності Будесоніду (інгаляційно) та Ривароксабану.

Не очікується клінічно значущої взаємодії (рисунок 3.3).

www.covid19-druginteractions.org 

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 11 March 2025

Treatment	Co-medications
Budesonide (inhaled)	Rivaroxaban

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report.

Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Рисунок 3.3. Одночасне застосування Будесоніду (інгаляційно) та Ривароксабану.

3.6. Результати вивчення сумісності Фавіпіравіру та Ривароксабану.

Клінічно значущої взаємодії не очікується (рисунок 3.4).

The screenshot shows a report from www.covid19-druginteractions.org at the University of Liverpool. The report title is "Interaction Report". It was produced on 11 March 2025. The treatment is Favipiravir and the co-medication is Rivaroxaban. The report states that no clinically significant interaction is expected (GREEN). It also provides a description of interactions and a link to the full details.

Treatment	Co-medications
Favipiravir	Rivaroxaban

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report.

Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Рисунок 3.4. Одночасне застосування Фавіпіравіру та Ривароксабану.

3.7. Результати вивчення сумісності Метилпреднізолону (перорально або внутрішньовенно) та Ривароксабану.

Потенційна клінічно значуща взаємодія - вимагатиме додаткового моніторингу, зміни дозування препарату або час введення.

Метилпреднізолон не індукує та не інгібує СУР. Ефект Метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти є змінним. Є повідомлення про посилені та ослаблені ефекти антикоагулянтів при одночасному застосуванні з

кортикостероїдами. Тому варто контролювати показники згортання крові для підтримки бажаного антикоагулянтного ефекту (рисунок 3.5).

www.covid19-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 11 March 2025

Treatment	Co-medications
Methylprednisolone (oral or IV)	Rivaroxaban

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report.

Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Рисунок 3.5. Одночасне застосування Метилпреднізолону (перорально або внутрішньовенно) та Ривароксбану.

3.8. Результати вивчення сумісності Молнупіравіру та Ривароксбану.

Клінічно значущої взаємодії не очікується (рисунок 3.6).

www.covid19-druginteractions.org 

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 11 March 2025

Treatment	Co-medications
Molnupiravir	Rivaroxaban

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report.

Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Рисунок 3.6. Одночасне застосування Молнупіравіру та Ривароксабану.

3.9. Результати вивчення сумісності Ремдесивіру та Ривароксабану.

Клінічно значущої взаємодії не очікується (рисунок 3.7).

www.covid19-druginteractions.org 

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 11 March 2025

Treatment	Co-medications
Remdesivir	Rivaroxaban

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report.

Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Рисунок 3.7. Одночасне застосування Ремдесивіру та Ривароксабану.

3.10. Результати вивчення сумісності Нірматрелвіру/Ритонавіру (5 днів застосування) та Ривароксабану.

Лікарські засоби, які не варто застосовувати одночасно.

Нірматрелвір/ритонавір є сильним інгібітором як СYP3A4, так і P-gp, як наслідок, збільшить концентрацію ривароксабану в плазмі, що може, в свою чергу, збільшити ризик кровотечі. На етикетці Ривароксабану не рекомендовано одночасне застосування з сильними інгібіторами СYP3A4 та P-gp. Коли потрібне лікування нірматрелвіром/ритонавіром, слід призупинити прийом ривароксабану та використовувати альтернативні варіанти антикоагуляції відповідно до показань.

Для лікування фібриляції передсердь варто розглянути можливість переходу на едоксабан у дозі 30 мг 1 раз на добу.

Для пацієнтів із високим ризиком венозної/артеріальної тромбоемболії (ВТЕ/АТЕ) потрібно розглянути заміну Ривароксабану на низькомолекулярний гепарин (НМГ). Пацієнтам, які мають менший ризик ВТЕ/АТЕ варто розглянути заміну на аспірин.

РВРК модельоване дослідження продемонструвало, що зниження дози Ривароксабану до 10 мг на день під час лікування Нірматрелвіром/Ритонавіром (і до 3 днів після завершення лікування Нірматрелвіром/Ритонавіром) може підтримувати потрібну концентрацію Ривароксабану. Важливо, що розрахунковий ризик великої кровотечі для одночасного застосування Ривароксабану 10 мг та Нірматрелвіру/Ритонавіру у порівнянні з Ривароксабаном 15-20 мг окремо, був схожим для загальної популяції з нормальною функцією нирок (3,4% проти 3,3%) і трохи підвищений у загальній популяції з помірним порушенням функції нирок (5,5% проти 4,5%), що свідчить про необхідність коригування дози Ривароксабану. Проте розрахунковий ризик великої кровотечі був також підвищений у пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок (6,4% проти 4,9%) та пацієнтів літнього віку, які мають помірне порушення функції нирок (10,5% проти 6,1%), що свідчить про те, що слід уникати

одночасного застосування Ривароксабану та Нірматрелвіру/Ритонавіру у пацієнтів літнього віку (рисунок 3.8).

www.covid19-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 11 March 2025

Treatment	Co-medications
Nirmatrelvir/ritonavir (5 days)	Rivaroxaban

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report.

Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

Drugs that should not be coadministered (RED)

Рисунок 3.8. Одночасне застосування Нірматрелвіру/Ритонавіру (5 днів застосування) та Ривароксабану.

3.11. Результати вивчення сумісності Тоцилізумабу та Ривароксабану.

Потенційна клінічно слабка взаємодія – вірогідно, не знадобляться додаткові дії/моніторинг або коригування дози.

Тоцилізумаб не має інгібуючого або індукуючого впливу на цитохроми. Пацієнти, інфіковані COVID-19, можуть мати підвищений рівень ІЛ-6, що свідчить про пригнічення активності CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 та CYP1A2. З огляду на те, що Тоцилізумаб нормалізує активність цитохрому (через зниження ІЛ-6), корекція дози не потрібна, якщо доза ривароксабану залишилася незмінною під час інфікування COVID (рисунок 3.9).

www.covid19-druginteractions.org 

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 11 March 2025

Treatment	Co-medications
Tocilizumab	Rivaroxaban

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report.

Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential weak interaction - additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required (YELLOW)

Рисунок 3.9. Одночасне застосування Тоцилізумабу та Ривароксабану.

3.12. Підсумки аналізу взаємодії Ривароксабану із препаратами для лікування COVID-19 представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Ризики взаємодії препаратів при COVID-19 з Ривароксабаном

ЛЗ	Опис взаємодії
Дексаметазон у малій дозі (16 мг або менше)	Потенційна клінічно значуща взаємодія - вимагатиме додаткового моніторингу, зміни дозування препарату або час введення.
Флувоксамін	Потенційна клінічно значуща взаємодія - вимагатиме додаткового моніторингу, зміни дозування препарату або час введення.
Будесонід (інгаляційно)	Не очікується клінічно значущої взаємодії

Фавіпіравір	Не очікується клінічно значущої взаємодії
Метилпреднізолон (перорально або внутрішньовенно)	Потенційна клінічно значуща взаємодія - вимагатиме додаткового моніторингу, зміни дозування препарату або час введення.
Молнупіравір	Не очікується клінічно значущої взаємодії
Ремдесивір	Не очікується клінічно значущої взаємодії
Нірматрелвір/Ритонавір (5 днів застосування)	Лікарські засоби, які не варто застосовувати одночасно.
Тоцилізумаб	Потенційна клінічно слабка взаємодія – вірогідно, не знадобляться додаткові дії/моніторинг або коригування дози.

РОЗДІЛ 4. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Після аналізу Ліверпульської бази даних (COVID-19 Drug Interactions) нами були виявлені найбільш небезпечні взаємодії РР з такими лікарськими засобами для лікування COVID-19: Дексаметазон у малій дозі (16 мг або менше), Флувоксамін, Метилпреднізолон (перорально або внутрішньовенно), Нірматрелвір/Ритонавір (5 днів застосування) та Тоцилізумаб. Після вивчення виписок з історії хвороб та амбулаторних карт 57 хворих на COVID-19 було встановлено, що дексаметазон в добовій дозі 8 мг (2 мл) був призначений разом із Ривароксабаном (20-40 мг на добу) в гострій стадії хвороби у 11 пацієнтів. Вони продовжували його прийом в постCOVIDному періоді з метою профілактики тромбоутворення в дозі 10 мг на добу протягом 3-4 тижнів. В проаналізованих випадках нами не були встановлені побічні реакції взаємодії низьких доз Дексаметазону та РР в гострому та постCOVIDному періоді (рисунок 4.1).



Рисунок 4.1. Частота призначень дексаметазону разом із ривароксабаном.

При аналізі одночасного призначення у 6 хворих Нірматрелвіру/Ритонавіру (300 мг та 100 мг щоденно) та РР (20-40 мг) (рисунок 4.2) було встановлено в 2 випадках значне зростання показників коагулограми: міжнародного нормалізованого відношення та активованого часткового тромбoplastинового часу. У цих пацієнтів це супроводжувалося початковими клінічними проявами гіпокоагуляції – гематурією та енантемами на слизових оболонках (рисунок 4.3).



Рисунок 4.2. Частота призначень нірматрелвіру/ритонавіру разом із ривароксабаном.



Рисунок 4.3. Частота виникнення небажаних реакцій внаслідок одночасного використання нірматрелвіру/ритонавіру із ривароксабаном.

ВИСНОВКИ

1. До безпечних комбінацій РР із лікарськими засобами, які призначаються хворим на COVID-19 слід віднести: будесонід (інгаляційно), фавіпіравір, молнупіравір, ремдесивір та дексаметазон в добовій дозі 8 мг.

2. Одночасне призначення нірматрелвіру/ритонавіру (300 мг та 100 мг) та РР (20-40 мг) в клінічній практиці може призводити до стану гіпокоагуляції, яка ймовірно обумовлена інгібіцією протівірусними ЛЗ активності СYP3A4.

3. При фармакокінетичній несумісності альтернативою РР може бути інший прямиий інгібітор фактора Ха - Едоксабан, який переважно метаболізується гідролізом, а не ізоферментами цитохрома P450.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Neil Bodagh, Michelle C. Williams, Keeran Vickneson, Ali Gharaviri, Steven Niederer, Steven E. Williams. State of the art paper: Cardiac computed tomography of the left atrium in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2023 May-Jun; 17(3): 166–176.
2. Alan Bell, Jason G. Andrade, Laurent Macle, Kim A. Connelly, Lisa LaBine, Alexander G. Singer. Approach to atrial fibrillation. *Can Fam Physician.* 2023 Apr; 69(4): 245–256.
3. Richard G. Trohman, Henry D. Huang, and Parikshit S. Sharma. Atrial fibrillation: primary prevention, secondary prevention, and prevention of thromboembolic complications: part 1. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1060030.
4. Alfredo Parra-Lucares Eduardo Villa, Esteban Romero-Hernández, Gabriel Méndez-Valdés, Catalina Retamal, Geovana Vizcarra, Ignacio Henríquez, Esteban A. J. Maldonado-Morales, Juan H. Grant-Palza, Sofía Ruíz-Tagle, Victoria Estrada-Bobadilla, Luis Toro. Tic-Tac: A Translational Approach in Mechanisms Associated with Irregular Heartbeat and Sinus Rhythm Restoration in Atrial Fibrillation Patients. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug; 24(16): 12859.
5. Stylianos Tzeis, Edward P Gerstenfeld, Jonathan Kalman, Eduardo B Saad, Alireza Sepehri Shamloo, Jason G Andrade, Chirag R Barbhaiya, Tina Baykaner, Serge Boveda, Hugh Calkins, Ngai-Yin Chan, Minglong Chen, Shih-Ann Chen, Nikolaos Dargès, Ralph J Damiano, Tom De Potter, Isabel Deisenhofer, Nicolas Derval, Luigi Di Biase, Mattias Duytschaever, Katia Dyrda, Gerhard Hindricks, Meleze Hocini, Young-Hoon Kim, Mark la Meir, Jose Luis Merino, Gregory F Michaud, Andrea Natale, Isabelle Nault, Santiago Nava, Takashi Nitta, Mark O'Neill, Hui-Nam Pak, Jonathan P Piccini, Helmut Pürerfellner, Tobias Reichlin, Luis Carlos Saenz, Prashanthan Sanders, Richard Schilling, Boris Schmidt, Gregory E Supple, Kevin L Thomas, Claudio Tondo, Atul Verma, Elaine Y Wan. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society

expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2024 Apr; 26(4): euac043.

6. Chang-Sheng MA, Shu-Lin WU, Shao-Wen LIU, Ya-Ling HAN. Chinese Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *J Geriatr Cardiol*. 2024 Mar 28; 21(3): 251–314.

7. Dominik Linz, Jason G Andrade, Elena Arbelo, Giuseppe Boriani, Guenter Breithardt, A John Camm, Valeria Caso. Longer and better lives for patients with atrial fibrillation: the 9th AFNET/EHRA consensus conference. *Europace*. 2024 Apr; 26(4): euac070.

8. Alexander T Cohen, Rupert Bauersachs. Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trial programme. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019 Mar 8;30(3):85–95

9. Sonja Schiffer, Stephan Schwers, Stefan Heitmeier. The effect of rivaroxaban on biomarkers in blood and plasma: a review of preclinical and clinical evidence. *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Feb 6;55(3):449–463.

10. Xia Zhao, Peihong Sun, Ying Zhou, Yuwang Liu, Huilin Zhang, Wolfgang Mueck, Dagmar Kubitz, Richard J Bauer, Hong Zhang, Yimin Cui. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single/multiple doses of the oral, direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban in healthy Chinese subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Jul;68(1):77–88

11. Wolfgang Mueck, Jan Stampfuss, Dagmar Kubitz, Michael Becka. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Sep 3;53(1):1–16

12. R Schneckmann, M Döring, S Gerfer, S Gorressen, S Heitmeier, C Helten, A Polzin, C Jung, M Kelm, A C Fender, U Flögel, M Grandoch. Rivaroxaban attenuates neutrophil maturation in the bone marrow niche. *Basic Res Cardiol*. 2023 Aug 14;118(1):31

13. Stefan Willmann, Katrin Coboeken, Stefanie Kapsa, Kirstin Thelen, Markus Mundhenke, Kerstin Fischer, Burkhard Hügl, Wolfgang Mück. Applications of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Rivaroxaban—Renal and

Hepatic Impairment and Drug-Drug Interaction Potential. *J Clin Pharmacol*. 2021 Jan 6;61(5):656–665.

14. Muhammad Ajmal, Jacob Friedman, Qurat Ul Ain Riaz Sipra, Tom Lassar. Rivaroxaban: Expanded Role in Cardiovascular Disease Management—A Literature Review. *Cardiovasc Ther*. 2021 Jan 8;2021:8886210.

15. Albert A Volkl, Kenneth Todd Moore, Lloyd Haskell, Elliot S Barnathan. Updated Renal Dosage Recommendations for Rivaroxaban in Patients Experiencing or at Risk of Thromboembolic Disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023 Apr 28;23(3):247–255.

16. Cabral K. P., Ansell J. E. The role of factor Xa inhibitors in venous thromboembolism treatment. *Vascular Health and Risk Management*. 2015;11:117–123. doi: 10.2147/VHRM.S39726.

17. Yukio Otsuka, Mary P Choules, Peter L Bonate, Kanji Komatsu. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling for the Prediction of a Drug–Drug Interaction of Combined Effects on P-glycoprotein and Cytochrome P450 3A. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020 Nov 12;9(11):659–669.

18. Wolfgang Mueck, Dagmar Kubitzka, Michael Becka. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Jan 11;76(3):455–466.

19. Philip L Mar, Rakesh Gopinathannair, Brooke E Gengler, Mina K Chung, Arturo Perez, Jonathan Dukes, Michael D Ezekowitz, Dhanunjaya Lakkireddy, Gregory YH Lip, Mike Miletello, Peter A Noseworthy, James Reiffel, James E Tisdale, Brian Olshansky. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. Author manuscript; available in PMC: 2023 Jun 1. Published in final edited form as: *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022 May 27;15(6):e007956.

20. Li Wang, Wentao Yao. A Cohort Study on the Safety and Efficacy of Warfarin and Rivaroxaban in Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Study. *Biomed Res Int*. 2022 Jul 7;2022:4611383.

21. Sylvia Haas, Christoph Bode, Bo Norrving, Alexander GG Turpie. Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk. *Vasc Health Risk Manag.* 2014 Mar 10;10:101–114.
22. Roopa Naik, Sreekant Avula, Sujith K Palleti, Jyotsna Gummadi, Rajarajeshwari Ramachandran, Deepak Chandramohan, Gagandeep Dhillon, Angad S Gill, Kapil Paiwal, Bushra Shaik, Malavika Balachandran, Bhumika Patel, Simhachalam Gurugubelli, Abhishek Kumar Mariswamy Arun Kumar, Athmananda Nanjundappa, Mahita Bellamkonda, Kanika Rathi, Pavana Lalithya Sakhamuri, Mahmoud Nassar, Atul Bali. From Emergence to Endemicity: A Comprehensive Review of COVID-19. *Cureus.* 2023 Oct 31;15(10):e48046.
23. Ali Salimi-Jeda, Sina Abbassi, Atieh Mousavizadeh, Maryam Esghaie, Farah Bokharaei-Salim, Farhad Jeddi, Maryam Shafaati, Asghar Abdoli. SARS-CoV-2: Current trends in emerging variants, pathogenesis, immune responses, potential therapeutic, and vaccine development strategies. *Int Immunopharmacol.* 2021 Oct 16;101:108232.
24. Seyed Hamid Safiabadi Tali, Jason J LeBlanc, Zubi Sadiq, Oyejide Damilola Oyewunmi, Carolina Camargo, Bahareh Nikpour, Narges Armanfard, Selena M Sagan, Sana Jahanshahi-Anbuhi. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev.* 2021 May 12;34(3):e00228-20.
25. Xiangbo Shen, Eryue Qiu, Zhao Liu, Xiaopeng Zhu, Yiqian Zeng. Effectiveness and safety of rivaroxaban for anticoagulation therapy in COVID-19. *Saudi Med J.* 2024 Apr;45(4):341–348.
26. Grigoris T Gerotziafas, Mariella Catalano, Mary-Paula Colgan, Zsolt Pecsvarady, Jean Claude Wautrecht, Bahare Fazeli, Dan-Mircea Olinic, Katalin Farkas, Ismail Elalamy, Anna Falanga. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost.* 2020 Sep 13;120(12):1597–1628.

27. Reza Zolfaghari Emameh, Jalal Heshmatnia. Management, control, and decision making in unexpected recurrent venous thromboembolism in COVID-19: a case report. *J Med Case Rep.* 2023 Mar 19;17:101.

28. Shinya Yamada, Hidesaku Asakura. Coagulopathy and Fibrinolytic Pathophysiology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Vaccination. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 19;23(6):3338.

29. Lemos A.C.B., do Espirito Santo D.A., Salvetti M.C., Gilio R.N., Agra L.B., Pazin-Filho A., et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESAKoBID) *Thromb Res.* 2020;196:359–366.

30. Šimičević L, Slišković A, Risk Factors for Rivaroxaban-Related Bleeding Events—Possible Role of Pharmacogenetics: Case Series. *Pharmacy (Basel).* 2023 Feb; 11(1): 29.

ДОДАТКИ

Додаток А

Конференція «Весняна наукова сесія 2025», секція "Клінічної фармакології та клінічної фармації" (21 - 26 квітня 2025 року, Київ).



Додаток Б

IX Всеукраїнська універсиада з клінічної фармакології (15-16 квітня 2025 року, Київ).



Додаток В

VIII Універсиада з клінічної фармакології (16-17 квітня 2024 року, Київ).



Додаток Г

Науково-практична конференція «Сучасні проблеми клінічної фармакології, клінічної фармації та фармакотерапії» (20 грудня 2024 року, Київ).

