

[https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31\(03\)/VD041-111126](https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(03)/VD041-111126)

УДК 615.273:616.1-08

Вознюк Л. А.¹, канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології,
<https://orcid.org/0000-0001-9231-8267>

Дзекан О. В.¹, канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1, <https://orcid.org/0000-0002-5296-7075>

Сіромаха С. О.^{2,3}, канд. мед. наук, старший науковий співробітник, <https://orcid.org/0000-0002-7031-5732>

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Диференційований підхід до застосування нових оральних антикоагулянтів в сучасній кардіологічній практиці: огляд літератури

Резюме. Огляд літератури – науковий пошук щодо диференційованого призначення нових оральних антикоагулянтів, що не належать до антагоністів вітаміну К (НОАК), при різних клінічних ситуаціях. Використання лікарських засобів цієї групи потребує зваженого підходу до призначення, враховуючи можливі ускладнення та побічні реакції при їх використанні у різних категорій пацієнтів. Використані нами літературні джерела підтверджують актуальність комплексного обговорення теми. Огляд дозволяє нагадати лікарю-практику можливі варіанти використання препаратів цієї групи у пацієнтів різних категорій ризику та звернути увагу на питання, які потребують подальшого вивчення. У цьому огляді висвітлено основні фармакотерапевтичні особливості застосування НОАК в різних клінічних ситуаціях.

Мета – допомогти лікарю-практику щодо правильного вибору препарату з групи НОАК у певній клінічній ситуації.

Результати. У статті наведено препарати групи НОАК з різними схемами терапії та формою випуску. У більшості літературних джерел, які були опрацьовані під час написання огляду, відсутні порівняльні характеристики щодо потенційного клінічного застосування НОАК, побічних реакцій та методів їх усунення. Тому в огляді ми обговорюємо різні можливі варіанти застосування цих лікарських засобів та робимо висновки щодо доцільності їхнього використання.

Здійснено комплексний систематичний пошук літературних джерел, щоб знайти клінічні дослідження, які відповідають тематиці огляду. Перевірено результати пошуків щодо визначення відповідних досліджень, оцінено отримані результати для мінімізації упередженості. Наш огляд має певні обмеження. Результати досліджень оцінювали на етапі подальшого спостереження для кожного дослідження. Виявлено певну неоднорідність у дослідженнях щодо одночасного застосування антитромбоцитарної терапії, тривалості спостереження та особливостей фармакотерапії. Так, наприклад, слід відзначити, що такий представник НОАК, як ривароксабан у дозі 2,5 мг не схвалений для профілактики тромбоемболічних явищ при фібриляції передсердь. Водночас він є єдиним НОАК, доданим до стандартної подвійної антитромбоцитарної терапії у дозі 2,5 мг 2 рази на добу. До того ж ми не мали змоги ознайомитися з індивідуальними даними учасників, оскільки ці дані відсутні в публічному доступі згідно з протоколами дослідження. Потрібно зазначити, що аналіз даних кожного окремого учасника дослідження більш інформативний для дослідження результатів лікування.

Висновки. Цей огляд літератури включає нові дані щодо ефективності та безпеки використання нових оральних антикоагулянтів (дабігатран, ривароксабан, апіксабан, едоксабан) для профілактики тромбоемболії у пацієнтів з фібриляцією передсердь. Обговорено питання антикоагулянтної терапії в певних клінічних ситуаціях: у пацієнтів похилого віку, хворих з ішемічною хворобою серця, фібриляцією передсердь, хронічною хворобою нирок, в до- та післяопераційному періодах. Подальше вивчення препаратів цієї групи дасть змогу лікарям використовувати їх без загрози для життя пацієнтів. На нашу думку, НОАК

заслужують на увагу та подальше вивчення, незважаючи на отримані дані їхньої ефективності та безпеки при тривалому використанні.

Ключові слова: ривароксабан, апіксабан, фармакокінетика, побічні реакції, антидот, фібриляція передсердь, антикоагулянти.

Вступ. Вибір режиму антитромботичної терапії та комбінації антитромботичних лікарських засобів у різних клінічних ситуаціях для лікаря-практика може стати викликом.

Монотерапія оральним антикоагулянтом неефективна для профілактики тромбоутворення у випадку гострого коронарного синдрому (ГКС) [1, 2, 3], а при фібриляції передсердь (ФП) та венозній тромбоемболії (ВТЕ) – неефективна потрійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) з використанням орального антикоагулянта + інгібітора P2Y + аспірину. При цьому застосування ПАТТ виправдано у пацієнтів з ГКС після проведеного перкутанного втручання [4, 5, 6, 7].

Враховуючи зазначені особливості лікувальної тактики, Європейським товариством кардіологів запропоновані алгоритми антитромбоцитарної терапії хворим з ГКС з урахуванням ризику розвитку геморагічних ускладнень на тлі використання антитромбоцитарних засобів [8, 9].

Потрібно пам'ятати про те, що рекомендації переглядаються та оновлюються.

Визначення ступеня геморагічного ризику здійснюють за допомогою шкали PRECISE-DAPT (≥ 25 балів) та шкали ARC-HBR (Academic Research Consortium-High Bleeding Risk).

Рекомендації Європейського товариства кардіологів (2020) щодо приймання антикоагулянтів (ПАТТ) у пацієнтів після ГКС [8, 9] для ПАТТ та подвійної антикоагулянтної терапії:

- апіксабан 5 мг 2 рази на день, дабігатран 110/150 мг 2 рази на день, едоксабан 60 мг на добу, ривароксабан 15/20 мг на добу;

- дози нових оральних антикоагулянтів (НОАК) мають бути редуковані пацієнтам з нирковою недостатністю та пацієнтам з ARC-HBR;

- клопідогрель має переваги перед аспірином як препарат для моноантитромбоцитарної терапії;

- доза аспірину в складі ПАТТ не має перевищувати 100 мг на добу;

- тикагрелор може розглядатися як альтернатива клопідогрелю винятково у пацієнтів з високим ішемічним та низьким геморагічним ризиком;

- шкала ARC-HBR на додачу до PRECISE-DAPT використовується для оцінювання геморагічного ризику в пацієнтів.

Пацієнтам з показаннями (наприклад, з механічним клапаном серця) до приймання антагоніста вітаміну К (варфарин) рекомендована подвійна антикоагулянтна терапія (ПАТ), яка складається з варфарину

та одного антитромбоцитарного препарату (перевагу віддають клопідогрелю) за умови короткотривалої ПАТТ (аспірин + клопідогрель) в умовах стаціонару.

Проведений вибірковий пошук інформації у ресурсах PubMed та Medscape щодо особливостей використання лікарських засобів цієї групи при різних нозологічних кардіологічних формах з метою об'єднати цільову інформацію для лікарів-практиків. А також згрупувати показання та протипоказання до застосування, провести аналіз та зробити висновки про можливі ускладнення в застосуванні антикоагулянтів. У цьому огляді висвітлено основні фармакотерапевтичні особливості застосування НОАК в різних клінічних ситуаціях.

Мета – допомогти лікарю-практику щодо правильного вибору препарату з групи НОАК у певній клінічній ситуації.

Результати. Взаємодія інтими судин і тромбоцитів – основа судинно-тромбоцитарного (первинного) гемостазу. Утворення фібринового тромбу – основна частина коагуляційного (вторинного) гемостазу [10]. Процеси адгезії тромбоцитів та їх агрегація відбуваються паралельно за участю агоністів (глікопротеїнових рецепторів ІІb-ІІІa) стимуляції тромбоцитів.

За фізіологічних умов спостерігається динамічна рівновага процесу згортання крові та фібринолізу. У результаті фібринолізу утворюються біологічно активні сполуки, які чинять антикоагулянтну дію.

У середині XIX ст. Virchow R. вперше описав стан гіперкоагуляції як частину тріади факторів розвитку венозної тромбоемболії (застій, судинне пошкодження та гіперкоагуляція) [11, 12]. Багато чинників можуть викликати стан гіперкоагуляції, оскільки він може бути як набутим, так і вродженим [12]. Але найчастішим проявом гіперкоагуляції є ВТЕ [13]. Запобігти стану гіперкоагуляції можна у пацієнтів груп ризику за ВТЕ шляхом проведення тромбопрофілактики. Оскільки стан гіперкоагуляції може бути спадковим чи набутим, у багатьох випадках причину неможливо визначити. Пацієнти можуть мати множинні фактори щодо гіперкоагуляції. Тому складна взаємодія між цими факторами і визначає загальний ризик ВТЕ.

Наразі патофізіологічні особливості гіперкоагуляції до кінця не визначені. Багаточисельні складові ризику можуть діяти синергічно, знижуючи тромбоз.

Серед причин інвалідизації, смертності та зменшення тривалості життя в Україні та світі перші місця займають тромбози та емболії. Виникнення тромбозу

спричинене варикозом, травмами кінцівок, оперативними втручаннями, прийманням лікарських засобів (наприклад, гормональних контрацептивів), інфекціями тощо.

З метою запобігання венозному тромбозу признають консервативне (лікарські засоби, фізичні методи) та хірургічне лікування (оперативне видалення тромбу, встановлення спеціального қава-фільтра).

Саме використання антикоагулянтів при проведенні консервативної терапії дає змогу подовжити тривалість життя хворих високого ризику тромбоутворення.

Антикоагулянти – група лікарських засобів, механізм дії яких полягає в гальмуванні процесу згортання крові за рахунок сповільнення утворення ниток фібрину, перешкоджанні тромбоутворення та підсиленні дії ендогенних фібринолітичних ферментів [14, 15, 16].

Оральні антикоагулянти – лікарські засоби, які використовуються для профілактики й лікування венозної та артеріальної тромбоемболії [16]. Агоністи вітаміну К тривалий час були єдиними пероральними антикоагулянтами для тривалого застосування [17]. Але ці препарати мають суттєві незручності при призначенні: вузький терапевтичний індекс, тривалий підбір індивідуального дозування, підвищений ризик кровотечі та інші [17, 18]. Створення нових оральних антикоагулянтів, що не належать до антагоністів вітаміну К дало змогу вирішити більшість із цих проблем: зручне дозування, фіксована доза без звичного (як для антагоністів вітаміну К) моніторингу коагуляційних властивостей крові при збереженій ефективності [16]. НОАК мають передбачуваний фармакокінетичний профіль [19]. Наразі група НОАК включає в себе 4 препарати:

– дабігатран – прямий інгібітор тромбіну (дозволений до використання FDA у 2010 році);

– ривароксабан, апіксабан, едоксабан – прямі інгібітори фактора Ха (дозвіл FDA у 2011, 2012, 2015 роках відповідно) [20].

Слід розглянути фармакологічні особливості НОАК.

Як уже зазначалося, НОАК, на відміну від варфарину, мають більш передбачувані фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості [19]. Саме завдяки цьому їх можна використовувати у фіксованих дозах без регулярного терапевтичного моніторингу коагуляційних властивостей плазми крові [21]. Завдяки проведеним клінічним дослідженням з'явилася можливість визначити безпековий профіль НОАК з урахуванням фармакодинамічних і фармакокінетичних показників. Адже саме базуючись на основі клінічних характеристик, можна уникнути ризику розвитку кровотеч при використанні оральних антикоагулянтів (таблиці 1 і 2) [22].

Як показують дослідження, НОАК діють за рахунок двох різних механізмів. Перша група (дабігатран) пригнічує коагуляцію за рахунок прямого зв'язування з тромбіном, обмеження розщеплення тромбіну у фібриноген. Друга група (ривароксабан, апіксабан, едоксабан, дабігатран, едоксабан) пригнічує фактор Ха, що бере участь у згортанні крові [23]. Препарати цієї групи безпосередньо зв'язуються з фактором Ха і запобігають розщепленню протромбіну в тромбін [24, 25].

Ішемічна хвороба серця

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – основна причина смерті у всьому світі [26, 27]. За даними ВОЗ (2015), ІХС є причиною близько 15 % усіх смертей. Хоча останні десятиліття медицина має вагомий досягнення, ІХС є чи не найбільшою проблемою людства.

В основі виникнення ІХС – атеросклероз, за якого на стінках артерій накопичуються жирові відкладення. ІХС має гострий та хронічний перебіг [28, 29]. Для інвазивного лікування хворих з ІХС застосовують метод черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) [30], яке становить 3,3 % усіх оперативних втручань у США в 2014 році [31]. Близько 5–8 % осіб, яким проводять ЧКВ, мають показання до тривалого призначення оральних антикоагулянтів унаслідок фібриляції передсердь [15]. Однак дотримання балансу ризику кровотечі і тромбозу після ЧКВ в осіб з показаннями до коагуляції є складною клінічною проблемою.

Після проведення ЧКВ ускладнення можуть виникати за рахунок агрегації тромбоцитів та порушення утворення фібрину [32]. Тривалий час був рекомендований подвійний варіант антитромботичної терапії з використанням антагоністів вітаміну К (АВК) та аспірину, що збільшувало ризик побічних реакцій. Крім того, ГКС збільшує ризик виникнення кровотеч [33, 34]. Тому в ході багатьох клінічних досліджень були перевірені підходи до лікування з використанням НОАК, оскільки дія препаратів цієї групи має тромбін-опосередкований механізм дії. Так, Gibson et al. (2011) та Mega et al. (2012) [35, 36] у своїх дослідженнях показали, що додавання ривароксабану до ПАТТ значно знижувало серцево-судинну та загальну смертність у досліджуваних. Водночас дабігатран та апіксабан за аналогічних умов не дали значних результатів [37, 38, 39].

Призначення антитромботичної терапії після ЧКВ (особливо на тлі ФП) може бути викликом для лікаря-практика, оскільки такий стан часто потребує призначення і антикоагулянтів, і антиагрегантів. Dewilde et al. [40] та Lamberts et al. [41] в своїх дослідженнях показали, що комбінація оральних антикоагулянтів + клопідогрель була рівною/кращою стосовно комбінації оральних антикоагулянтів + клопідогрель + аспірин.

У дослідженні PIONEER AF-PCI [42] було доведено кращий безпековий профіль щодо кровотеч у ривароксабану порівняно із потрійною терапією варфарином + подвійною антитромбоцитарною терапією. По-

Таблиця 1

Клінічний профіль НОАК

Показник	Дабігатран	Ривароксабан	Апіксабан	Едоксабан
Проліки	Так	Ні	Ні	Ні
Всмоктування	Швидке Дабігатрана етаксилат (23) – субстрат глікопротеїну P ¹	Швидке Субстрат глікопротеїну P ¹	3–4 год Субстрат глікопротеїну P, ізофермента CYP3A4/5 ¹	Швидке Субстрат глікопротеїну P ¹
Механізм дії	Прямий інгібітор тромбіну	Прямий інгібітор фактора Ха	Прямий інгібітор фактора Ха	Прямий інгібітор фактора Ха
Біодоступність	3–7 % Споживання їжі не впливає на біодоступність	Для 10 мг дози – 80–100 %, для 20 мг дози – 66 %. На тлі споживання їжі біодоступність збільшується до 80 %	50 %	62 %
C _{max}	Через 30–120 хв. Після їди збільшується до 4 год	–	–	–
Період напіввиведення, T _{1/2}	10 год (при порушенні функції нирок – до 15 год), не дозозалежне	5–9 год (в осіб похилого віку – до 11–13 год)	12 год	10–14 год
Ступінь зв'язування з білками крові	34–35 %	92–95 %	87 %	55 %
Об'єм розподілу	50–70 л	50 л	21 л	107 л
Метаболізм	У печінці гідролізується в активну форму – дабігатран, 4 активні метаболіти	Печінка за участю системи цитохромів P450 (переважно CYP3A4/5, CYP2J2), а також шляхом окиснення морфолінової групи і гідролізу амідних зв'язків	Печінка – 25 % за допомогою ізофермента CYP3A4/5; меншою мірою – з використанням CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2	Мінімально метаболізується в печінці за допомогою ізофермента CYP3A4/5 шляхом гідроксилювання й окиснення з утворенням активного метаболіта M-4
Шлях виведення	Нирки/ШКТ (85 % / 5 %)	Нирки (в незміненому вигляді) – до 66 %: 30 % у незміненому вигляді, до 33 % після метаболізму в печінці, 28 % препарату виводиться з калом	Кишківник, лише 27 % метаболітів виводиться через нирки (можна використовувати при ШКФ нижче 15 мл/хв)	½ дози виводиться через нирки в незміненому вигляді, ½ – через жовч і кишківник
Прояви з боку ШКТ	Диспепсія	Без проявів	Без проявів	Без проявів
Влив віку	Біодоступність в 1,7–2 рази вища в осіб старшого віку	Біодоступність в 1,7–2 рази вища в осіб літнього віку, T _{1/2} 11–13 год без зміни концентрації	Біодоступність на 32 % вища в осіб віком понад 65 років	Біодоступність на 32 % вища в осіб віком понад 65 років
Влив маси тіла на ефект	Немає	Вага < 50 кг підвищує на 24 %, вага > 120 кг – на 24 % знижує	Вага < 50 кг підвищує на 20–30 %, вага > 120 кг – на 20–30 % знижує	Вага < 50 кг підвищує на 24 %, вага > 120 кг – на 24 % знижує
Вплив порушення функції нирок	Збільшення T _{1/2} – 28 год	Помірне збільшення T _{1/2} при помірному чи тяжкому порушенні функції нирок	Немає впливу на C _{max} . При кліренсі креатиніну 51–80, 30–50 і 15–29 мл/хв – збільшення T _{1/2} на 16, 29 і 44 % відповідно	Немає впливу на C _{max} . При кліренсі креатиніну 51–80, 30–50 і 15–29 мл/хв – збільшення T _{1/2} на 16, 29 і 44 % відповідно
Вплив порушення функції печінки	Відсутній за класифікацією Чайлда – Пью клас В	Збільшення T _{1/2} за класифікацією Чайлда – Пью клас В	Відсутній у дітей за класифікацією Чайлда – Пью клас А чи В	Відсутній у дітей за класифікацією Чайлда – Пью клас А чи В
Рекомендовані дози	75 мг, 110 мг, 150 мг	2,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг	2,5 мг, 5 мг	15 мг, 30 мг, 60 мг
Спосіб застосування	2 рази на день	1 раз на день	2 рази на день	1 раз на день

Продовження таблиці 1

Показник	Дабігатран	Ривароксабан	Апіксабан	Едоксабан
Лікарська форма	Капсула	Таблетка	Таблетка	Таблетка
Побічні реакції	> 10 % – симптоми з боку ШКТ (диспепсія); 1–10 % – гастрит, езофагіт; < 1 % – алергічний набряк, тромбоцитопенія	> 10 % – кровотечі (онко- та гематологічні); 1–10 % – свербіж живота, біль; < 1 % – алергічний набряк, холестаза	> 10 % – кровотечі (онко- та гематологічні); 1–10 % – гематурія, носова кровотеча; < 1 % – реакції гіперчутливості, гематома	> 10 % – кровотечі (онко- та гематологічні); 1–10 % – шкірна висипка, анемія; < 1 % – внутрішньочерепний крововилив, інтерстиціальне легеневе захворювання
Протипоказання	Реакції гіперчутливості	Реакції гіперчутливості	Реакції гіперчутливості	Реакції гіперчутливості

Примітка. ШКТ – шлунково-кишковий тракт, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації. ¹Субстрати глікопротеїну Р (білка-транспортера) (гпР) – гідрофобні речовини, що вільно можуть проходити через біліпідну мембрану клітин шляхом пасивної дифузії і мають завдяки цьому доступ до гідрофобних сайтів зв'язування білка-транспортера. ЛЗ-інгібітори глікопротеїну Р можуть спричинити збільшення концентрації ЛЗ-субстратів гпР (за рахунок більш повного всмоктування і уповільнення виведення), а, отже, збільшиться і ризик розвитку небажаних побічних реакцій.

рівнювали частоту розвитку інсульту в пацієнтів з ФП на тлі використання різних доз ривароксабану – мала імовірність або відсутність на тлі високих та низьких доз (відносний ризик (ВР) 0,81, 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,32 до 2,04); між високою дозою ривароксабану та АВК (ВР 0,94, 95 % ДІ від 0,38 до 2,34) або між низькою дозою ривароксабану та АВК (ВР 1,41, 95 % ДІ від 0,54 до 3,68). У цьому ж дослідженні порівнювали частоту виникнення тромбозу стента при використанні високих і низьких доз ривароксабану й АВК. При цьому дози ривароксабану на частоту виникнення тромбозу стента впливали мало (ВР 0,85, 95 % ДІ від 0,26 до 2,76), між низькою дозою ривароксабану та АВК (ВР 1,48, 95 % ДІ від 0,42 до 5,22).

Дабігатран у дослідженні RE-DUAL PCI [43, 44] в порівнянні із варфарином та антагоністами P2Y12 у хворих після ЧКВ з неклапанною ФП мав нижчий ризик кровотеч. Крім того, відзначена невелика різниця або відсутність різниці в частоті тромбозу стента залежно від високої чи низької дози дабігатрану (ВР 1,67, 95 % ДІ від 0,68 до 4,07); між високою дозою дабігатрану та АВК (ВР 1,00, 95 % ДІ від 0,35 до 2,84); між низькою дозою дабігатрану та АВК (ВР 1,88, 95 % ДІ від 0,80 до 4,40).

Дослідники AUGUSTUS оцінювали ефективність апіксабану в пацієнтів з ФП після ЧКВ чи ГКС порівняно із варфарином і виявили, що додавання апіксабану до антагоніста P2Y12 мало нижчий ризик кровотеч порівняно з АВК та менший ризик смерті. Додавання ацетилсаліцилової кислоти до апіксабану щодо АВК зумовлювало збільшення кровотеч і не справляло впливу на ефективність фармакотерапії [45].

Результати досліджень, які ми опрацювали, дали досить непереконливі докази щодо відмінностей використання НОАК і АВК у разі інфаркту міокарда, інсульту чи тромбозу стента. Переважно низького або середнього рівня докази свідчать про невелику різни-

цю або її відсутність. Використання апіксабану та ривароксабану у високих та низьких дозах знижує ризик повторної госпіталізації через побічні реакції порівняно з АВК. Однак ми не знайшли досліджень з оцінювання якості життя пацієнтів, пов'язаних зі здоров'ям.

Результати проаналізованих нами досліджень свідчать про те, що НОАК можуть бути безпечніші щодо великих кровотеч порівняно з АВК. Дабігатран у високих і низьких дозах зіставний з АВК щодо виникнення великих кровотеч та малих; апіксабан і ривароксабан – незначних кровотеч.

Фібриляція передсердь

За оцінками дослідників, у США кількість осіб з ФП складала 2,3 млн, але до 2050 року їх кількість може збільшитися до 5,6 млн осіб [46]. Всесвітня федерація серця (World Heart Federation) сповістила про те, що основною причиною ФП є ревматична хвороба клапанів серця, лише потім гіпертонія, цукровий діабет та ІХС [47].

На думку ряду експертів, головна проблема – відсутність належної підготовки лікарів-практиків для скринінгу та діагностики ФП. Існують побоювання щодо можливого розвитку кровотеч різної локалізації в пацієнтів, що своєю чергою сповільнює початок антикоагулянтної терапії. Результати досліджень засвідчують, що пацієнти з ФП, інсультом, транзиторною ішемічною атакою отримували антикоагулянти в недостатній дозі [48].

Ruff et al. порівнювали з варфарином ефективність НОАК у пацієнтів з ФП. На тлі приймання НОАК знижувалася вірогідність розвитку інсультів або системної емболії на 19 % порівняно із варфарином. Крім того, дослідниками було зафіксовано зменшення великих кровотеч на 14 % за умови використання НОАК [49]. У дослідженні ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) було вста-

новлено, що варфарин частіше зумовлює інсульт / системну емболію порівняно з апіксабаном (1,92 проти 1,33 на 100 людино-років), дабігатран (1,74 проти 1,44 на 100 людино-років), ривароксабан (1,90 проти 1,44 на 100 людино-років). Апіксабан та дабігатран спричинювали меншу кількість кровотеч порівняно з варфарином. Проте ривароксабан порівняно з варфарином мав гірший профіль безпеки [50]. До речі, в цьому дослідженні апіксабан мав меншу кількість серйозних кровотеч порівняно з усіма іншими НОАК.

Як показують численні дослідження, на тлі ФП вища смертність від інсульту та тромбоемболій [48]. Ризик інсульту в пацієнтів з ФП у 5 разів вищий [51], а смертність від інсульту вдвічі вища, ніж у пацієнтів без ФП [52]. Саме дослідження Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) та Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) дали змогу порівняти апіксабан і дабігатран з варфарином для профілактики інсульту при ФП (таблиця 2).

Фібриляція передсердь, як основна причина інсульту, виявляється у 20–45 % випадків, що може свідчити на користь так званих криптогенних інсультів при недостатній діагностиці ФП. Майже у третини хворих ФП безсимптомна, а симптоматичні пацієнти мають нетипові симптоми [53]. Пароксизмальна форма ФП протягом першого року може прогресувати до стійких форм від 8,6 до 15 % [54]. Без належного контролю і спостереження стійка форма ФП має високий ризик розвитку інсульту, тобто профілактику розвитку стійкої форми ФП слід розпочинати якомога раніше. Саме з метою зниження ризику (на 66 %) розвитку інсульту є життєво необхідним якомога раніше призначити антикоагулянтну терапію [48].

Однією із проблем при призначенні антикоагулянтів у разі ФП є форма фібриляції: клапанна чи неклапанна (нФП). Визначення форми ФП є непослідовним та не є універсальним. Перевага НОАК перед варфари-

ном у зменшенні ризику розвитку інсульту при клапанній формі ФП проаналізовані в ході дослідження RE-LY: дабігатран у дозі 150 мг перевершує варфарин і в дозі 110 мг подібний до варфарину у випадку профілактики інсульту. Щодо ризику розвитку кровотечі, дабігатран та апіксабан мають менший ризик порівняно з варфарином [55].

Аналіз підгрупи пацієнтів з ФП та нФП (ROCKET AF) [56] показали, що ривароксабан 20 мг на добу має схожий ефект з варфарином при профілактиці інсульту. Однак ривароксабан мав вищу частоту розвитку кровотечі порівняно із варфарином. Не зрозумілим залишається, чому ривароксабан (єдиний з НОАК) має підвищений ризик кровотечі в цьому випадку.

Під час аналізу клінічних досліджень призначення НОАК при ФП було виявлено, що доказовість їх використання дещо сумнівна, оскільки дуже мала кількість хворих з нФП брала участь у дослідженнях (див. таблицю 2). Хворі з протезами клапанів були переважно відсутні в найбільш знакових дослідженнях. Отже, використання НОАК у пацієнтів з ФП і протезами клапанів досі залишається під сумнівом.

Усі докази щодо використання НОАК та/або АВК при різних формах ФП базуються на даних ретроспективних досліджень, кількість хворих з ФП досить орієнтовна. Відповідно, клінічні дослідження мають досить малу вибірку і не можуть виявити справжню перевагу НОАК над варфарином. Крім того, визначення самого поняття «велика кровотеча» в зазначених дослідженнях відрізняється. Тому ми не можемо зробити чітких висновків щодо безпеки використання НОАК та АВК. Крім того, були включені пацієнти з різними супутніми захворюваннями та різною патологією клапанів. Відповідно це впливає на узагальнення результатів.

Найновіші рекомендації Американського коледжу кардіологів дають настанови щодо переважного використання НОАК перед АВК у пацієнтів з ФП та в разі хвороб аортального, мітрального та трикуспідально-го клапанів [57].

Лікарю-практику потрібно пам'ятати про особливу категорію пацієнтів з ФП – пацієнти віком понад 75 років більш схильні до розвитку тромбоемболічних подій, мають вищий ризик розвитку кровотеч різної локалізації [58]. Крім того, такі пацієнти додатково мають супутню патологію, у них вищий ризик потенційної взаємодії НОАК з іншими лікарськими засобами, деменції [59]. Список ліків, придатних для осіб похилого віку (FORTA), поєднує в собі маркування препаратів (позитивне та негативне), які часто призначають особам такого віку [60]. Апіксабан за таким списком належить до категорії FORTA «А» (незамінний), варфарин, дабігатран і ривароксабан – до категорії FORTA «В» (препарати з доведеною ефективністю, але обмеженим ступенем ефекту/проблемами безпеки) [61].

Таблиця 2

Критерії виключення з клінічних досліджень, які порівнюють НОАК і варфарин при ФП

Дослідження	Препарат	Критерії виключення
RE-LY [39, 55]	Дабігатран	Мітральний стеноз та наявність ураження клапана (штучний клапан)
ROCKET AF [56]	Ривароксабан	Гемодинамічно значущий стеноз мітрального клапана (анулопластика з/без протезного кільця, комісуротомія та/або вальвулопластика)
ARISTOTLE [69]	Апіксабан	Клінічно значущий помірний або тяжкий мітральний стеноз і протези клапанів серця

Слід наголосити на тому, що результати проведених досліджень використання оральних антикоагулянтів у геріатрії відповідають списку ОАС-FORTA і свідчать про переваги використання НОАК при ФП над АВК [62]. Доступні дані про переваги дабігатрану й апіксабану перед ривароксабаном щодо ризику виникнення кровотеч.

Рішення щодо переведення пацієнта з одного виду антикоагулянтної терапії на інший приймає лікар, і це, звісно, залежить від відповідальності пацієнта [63]. У дослідженнях, які ми вивчали, основна причина переходу з АВК на НОАК – виникнення інсульту. Шанси переведення хворого з НОАК на АВК збільшувалися у випадках виникнення інфаркту міокарда чи шлунково-кишкової кровотечі на тлі призначення НОАК. У разі інсульту, інфаркту міокарда чи шлунково-кишкової кровотечі збільшується шанс переведення пацієнта з одного НОАК на інший [64]. При цьому вкрай важливо забезпечити безперервність антикоагулянтної терапії з мінімальним ризиком розвитку кровотечі [65, 66].

Результати досліджень, які ми проаналізували, засвідчують, що переважно оцінювання ефективності та безпеки терапії щодо використання антикоагулянтів проводили за рахунок досліджень з використанням варфарину (антагоністу вітаміну К). Не було виявлено даних щодо призначення у пацієнтів цієї вікової категорії АВК: аценокумаролу, флуїндіону та фенпрокумону. Так, у дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 проводили вторинний аналіз випробування, що показав перевагу едоксабану над варфарином у хворих, які мали високий ризик падінь, щодо меншої кількості можливих тяжких кровотеч та летальних випадків [66].

Отже, в проаналізованих порівняльних дослідженнях варфарину та НОАК останні показали суттєву перевагу щодо хоча б до однієї кінцевої точки. Steffel et al. (2021) [65] засвідчили, що едоксабан перевершив варфарин стосовно безпеки використання, ефективності щодо таких кінцевих точок, як смерть, інсульт, велика кровотеча, системна емболія, в групах пацієнтів з високим ступенем ризику падінь. Однак едоксабан був менш ефективний проти варфарину щодо таких кінцевих точок, як смерть, інсульт, велика кровотеча, системна емболія, в групах пацієнтів з високим ступенем ризику падінь. В інших дослідженнях [67, 68] апіксабан виявився ефективнішим за варфарин у хворих літнього віку щодо розвитку внутрішньочерепних кроволивів, дабігатран – стосовно розвитку внутрішньочерепних кроволивів у пацієнтів віком 80–84 років / до 75 років.

Оскільки науковий прогрес не стоїть на місці, доречно періодично оновлювати рекомендації щодо використання оральних антикоагулянтів у геріатричних хворих. Огляд наукової літератури свідчить, що багато (67 %) рандомізованих контрольованих досліджень не оцінюють підгрупи осіб літнього віку. Тому доказів

про ефективність та безпеку оральних антикоагулянтів у такій когорті хворих недостатньо, хоча вона має найвищий ризик розвитку інсульту та кровотечі. Так, у дослідженні ARISTOTLE не оцінювали осіб старечого віку, хоча вивчалось використання НОАК у хворих з ФП та епізодами падіння в анамнезі [69, 70]. Тому ми не можемо зробити висновок про перевагу апіксабану проти варфарину в осіб віком понад 80 років.

Однак в останні роки дослідники включили в свою практику версію ОАС-FORTA. Так, дослідження, проведені Pazan et al. [71] з урахуванням ОАС-FORTA, визначають оптимальні режими терапії НОАК і АВК саме у пацієнтів літнього віку із ФП, підтверджують переваги НОАК над АВК у таких хворих.

Періопераційний період

Використання НОАК в періопераційному періоді за рахунок швидкого початку та припинення дії полегшило лікування. Існує певний алгоритм для роботи з препаратами цієї групи. Оцінювання ризиків тромбоемболічних ускладнень проводять згідно з Guidelines on Perioperative Management of Anticoagulant and Antiplatelet Agents (New South Wales, Australia, 2018). Якщо пацієнт отримував НОАК перед оперативним втручанням, слід припинити приймання, щоб запобігти розвитку кровотечі. Передопераційна пауза має бути > 24 год при низькому геморагічному ризику хірургічних втручань і > 48 год – при високому ризику [72, 73]. Крім того, потрібно визначити стан та функцію нирок хворого. Якщо у хворого низький ризик розвитку кровотечі, за рекомендаціями дослідників, – приймання НОАК відновлюють у межах 6–8 год, найпізніше – через 24 год після операції [71, 72, 73]. Хворим, яким проводять малі оперативні втручання, рекомендовано припинити приймання НОАК (залежно від препарату) не менше ніж за 2 дні до запланованого втручання, тобто пропустити 1–2 дози. Пацієнтам із запланованим великим оперативним втручанням слід припинити приймання цих лікарських засобів за 3 дні до операції (тобто пропустити не менше 4 доз) (таблиця 3).

Перед проведенням планового аорто-коронарного шунтування рекомендовано перервати приймання варфарину. За потреби – негайно ввести концентрат протромбінового комплексу в дозі 25 МО/кг та вітамін К перорально з метою відновлення гемостазу на час хірургічного втручання. Перед екстремим аорто-коронарним шунтуванням можливе попереднє введення концентрату протромбінового комплексу або використання «зворотних агентів» НОАК. Після аорто-коронарного шунтування, проведеного з приводу ГКС, рекомендоване відновлення приймання оральних антикоагулянтів якнайшвидше [74, 75, 76].

Щодо особливої категорії пацієнтів із порушенням функції нирок (тяжка ниркова недостатність, особи, які перебувають на гемодіалізі), то такі пацієнти

Таблиця 3

Перед- та постопераційний супровід пацієнтів, які отримують НОАК

Препарат	Малі хірургічні втручання		Великі хірургічні втручання		
	Функція нирок (рівень креатиніну)	Передопераційний період	Постопераційний період	Передопераційний період	Постопераційний період
Дабігатран	Нормальна функція нирок або легке порушення з кліренсом креатиніну > 50 мл/хв	Припинити приймання за 2 дні до операції (пропустити 2 дози)	Відновити приймання протягом 24 год після операції	Припинити приймання за 3 дні до операції (пропустити 4 дози)	Відновити протягом 48 год після операції
	Помірне порушення функції нирок з кліренсом креатиніну 30–50 мл/хв	Припинити терапію за 3 дні (пропустити 4 дози)	Відновити приймання протягом 24 год після операції	Припинити приймання за 4–5 днів до операції (пропустити 6–8 доз)	Відновити протягом 48 год після операції
Ривароксабан	Норма, легке або помірне порушення з кліренсом креатиніну > 30 мл/хв	Припинити терапію за 2 дні до операції (пропустити 1 дозу)	Відновити приймання протягом 24 год після операції	Припинити приймання за 3 дні до операції (пропустити 4 дози)	Відновити протягом 48 год після операції
Апіксабан	Норма, легке або помірне порушення з кліренсом креатиніну > 30 мл/хв	Припинити терапію за 2 дні до операції (пропустити 1 дозу)	Відновити приймання протягом 24 год після операції	Припинити приймання за 3 дні до операції (пропустити 4 дози)	Відновити протягом 48 год після операції
Едоксабан	Норма, легке або помірне порушення з кліренсом креатиніну > 30 мл/хв	Припинити терапію за 2 дні до операції (пропустити 1 дозу)	Відновити приймання протягом 24 год після операції	Припинити приймання за 3 дні до операції (пропустити 4 дози)	Відновити протягом 48 год після операції

мають певні обмеження до використання НОАК. Рекомендовано зменшення дози апіксабану до 2,5 мг 2 рази на добу при ШКФ < 15 мл/хв, масі тіла < 60 кг, віку > 80 років. При ШКФ < 15 мл/хв дабігатран не рекомендований.

За умови високого ризику розвитку кровотеч – відновлення приймання НОАК має відбутися протягом 48–72 год після операції [72]. За потреби проведення екстреного хірургічного втручання з високим ризиком кровотечі необхідне призначення антидоту – ідаруцизумабу [77, 78]. Перед призначенням антидоту потрібно визначити рівень НОАК (дабігатран) у плазмі крові. Якщо рівень концентрації дабігатрану вище ніж 50 нг/мл, ідаруцизумаб призначають за високого ризику кровотечі. Антидот має високу здатність до зв'язування дабігатрану та його метаболітів. Комплекс виводиться через нирки. Початкова доза ідаруцизумабу 2,5 мг внутрішньовенно, підтримуюча доза вводиться протягом 15 хв [77, 78, 79, 80]. Андексанет альфа як антидот може використовуватися в разі великих кровотеч, якщо йдеться про прямі інгібітори фактора Ха. Андексанет альфа – рекомбінантний людський Ха фактор, який дозозалежно зв'язує прямі інгібітори Ха фактора, заважає зв'язуванню низькомолекулярних гепаринів і фондапаринуксу з антитромбіном III. Ефективність та безпечність андексанету альфа досліджувалася в III фазі ANNEXA-4 в 2016 році у хворих з великими кровотечами, які отримували інгібітори Ха фактора [81].

Цирапарантаг – позитивно заряджена молекула, яка за рахунок водневих зв'язків пов'язує НОАК. Переваги цирапарантагу: немає значущих лікарських взаємодій, не зв'язується з білками плазми крові. Недоліки: є дані лише 1 дослідження I фази щодо використання цирапарантагу з досить малою вибіркою (80 осіб). Андексанет альфа у випадку кровотечі вводять внутрішньовенно протягом 120 хв: режим низьких доз – 400 мг болюсно + 4 мг/хв інфузія та режим високих доз – 800 мг болюсно + 8 мг/хв інфузія. Схема призначення андексанету альфа, як зазначають дослідники, визначається дозою антикоагулянта і часом, який минув від останнього приймання. Арипазин – універсальний антидот для НОАК, перебуває на етапі клінічних досліджень (рисунок 1).

Отже, єдиним антидотом, рекомендованим до використання, є ідаруцизумаб. Інші лікарські засоби перебувають на різних стадіях клінічних досліджень.

При тромбозі глибоких вен, гострому рецидивуючому тромбозі і/або тромбоемболії легеневої артерії, згідно з результатами досліджень RE-COVER, RE-COVER-2, рекомендовано до використання дабігатран у дозі 150 мг [86]. Показання до використання НОАК та їх дозування узагальнено в таблиці 4.

Отже, саме завдяки таким особливостям НОАК мають суттєві переваги перед традиційними антикоагулянтами. По-перше, не потрібен гепариновий місток, а отже, зменшується імовірність кровотеч, особливо якщо пацієнт потребує негайного оперативного втру-

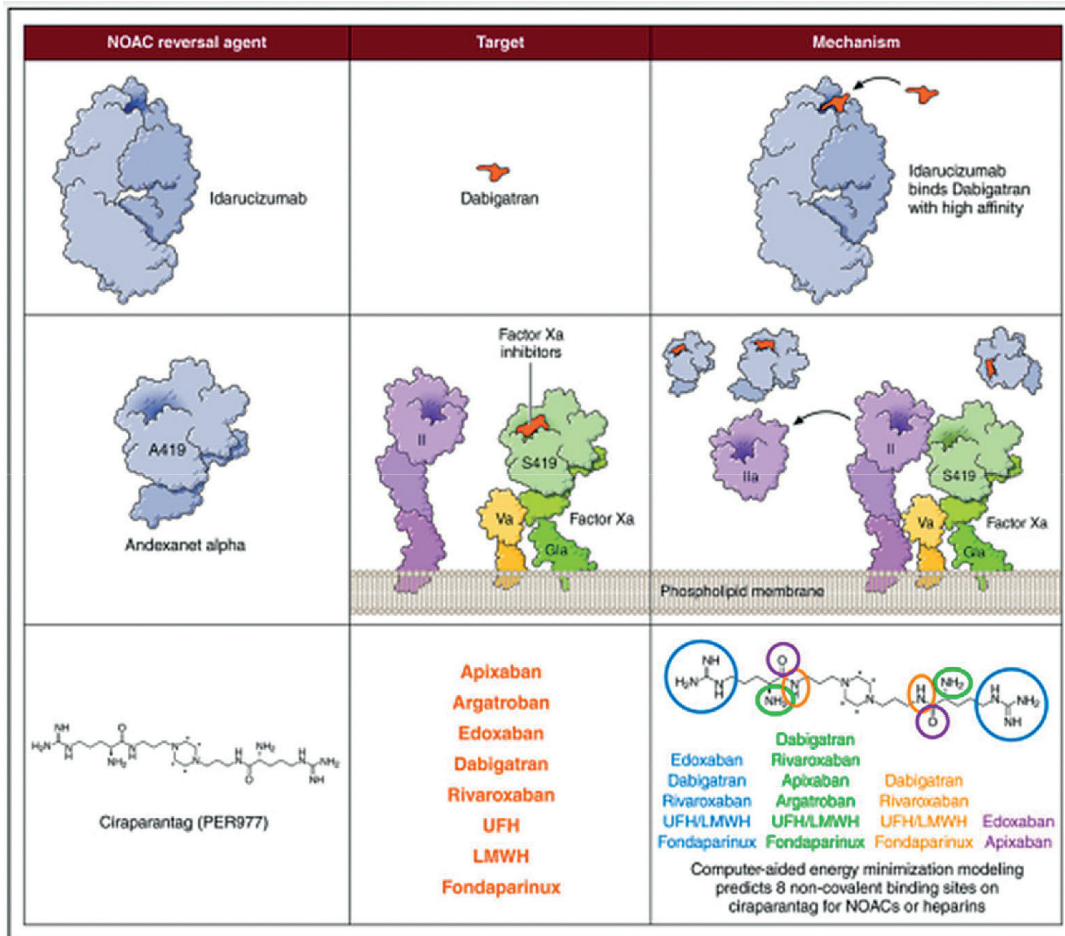


Рисунок 1. Механізм дії антидотів до НОАК [79]

Таблиця 4

Показання до використання НОАК та дозування

Показання	Дабігатран	Ривароксабан	Апіксабан	Едоксабан
нФП – з метою запобігання інсульту та системної емболії	150 мг двічі на день	20 мг ввечері	5 мг двічі на день	60 мг 1 раз на день
Профілактика ВТЕ	110 мг через 1–4 год після завершення хірургічного втручання та відновлення гемостазу; або початкова доза 220 мг після відновлення гемостазу тривалістю 10–14 днів	10 мг 1 раз до 31–39 діб	2,5 мг двічі на день, починаючи з 12–24 год після оперативного втручання	–
Тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії	150 мг двічі на день	15 мг двічі на день під час їди протягом 21 дня, потім 20 мг 1 раз на день під час їди	10 мг двічі на день протягом 7 днів, потім 5 мг двічі на день	Вага пацієнта > 60 кг – 60 мг 1 раз на день, < 60 кг – 30 мг 1 раз на день
Інші можливі показання	–	–	Гепарин-індукована тромбоцитопенія: 10 мг двічі на день протягом 7 днів, потім по 5 мг двічі на день	–

чання. По-друге, пацієнту з гострим тромбозом не потрібно передопераційне лікування парентеральним антикоагулянтом [81]. Крім того, зникає потреба в рутинному моніторингу коагуляції і фіксовані пероральні дози дають змогу досягти вищого комплаєнсу. НОАК мають передбачувані фармакокінетичні властивості й абсолютну біодоступність, яка не залежить від демографічного показника [82, 83]. Пацієнту не потрібно обмежувати себе у вживанні продуктів харчування (на відміну від варфарину), оскільки немає взаємодії між НОАК та їжею. Досить широке терапевтичне вікно дозволяє знизити ризик кровотеч практично до нуля. Препарати більш ефективні у пацієнтів з ФП, які на тлі використання НОАК мають менший ризик розвитку внутрішньочерепних крововиливів, крім дабігатрану (150 мг дабігатрану може викликати таку ж частоту внутрішньочерепних крововиливів, як варфарин) [84]. Лікарям-практикам важливо також пам'ятати про можливу взаємодію препаратів між собою. Дослідження показують, що варіант такої взаємодії мінімальний [85]. У разі призначення дабігатрану етексилату [86, 87] можуть виникати небажані реакції при одночасному його застосуванні з інгібіторами Р-глікопротеїну (концентрація дабігатрану буде підвищуватися). Інша ситуація з прямими інгібіторами фактора Ха. У разі комбінування ривароксабану з індукторами Р-глікопротеїну та СYP3A4 знижується плазмова концентрація ривароксабану до 50 % зі зниженням його фармакодинамічних ефектів. У разі сумісного використання інгібіторів Р-глікопротеїну та СYP3A4 (наприклад, верапамілу) з ривароксабаном у пацієнтів

з порушенням функції нирок буде збільшуватися час перебування препарату в крові і швидше з'являться побічні реакції [88, 89]. Одночасне використання апіксабану та подвійних інгібіторів ізоферментів системи цитохромів Р450 (наприклад, протигрибкові лікарські засоби групи азолів) призведе до збільшення концентрації апіксабану в крові (потребується зниження дози на 50 %). За таких обставин використання апіксабану в пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за Чайлдом – Пью) не рекомендовано. Інгібітори Р-глікопротеїну будуть підвищувати плазмові концентрації едоксабану. Це вимагає зниження дози в 2 рази. У дослідженні ENGAGE AF-TIMI було виявлено, що зниження дози епіксабану до 30 мг на добу за умови одночасного використання інгібітора Р-глікопротеїну (наприклад, дронедарон) призводило до збільшення ризику виникнення інсульту чи системної емболії порівняно з антагоністом вітаміну К [14]. Тому за ШКФ вище ніж 95 мл/хв («терапевтичне вікно» 50–95 мл/хв) едоксабан у дозі 60 мг не рекомендований до використання. Якщо ШКФ становить 15–50 мл/хв, то на тлі одночасного використання з інгібіторами Р-глікопротеїну доза має бути знижена до 30 мг [90, 91].

Узагальнені рекомендації згідно з результатами проведеного аналізу літератури щодо індивідуалізації лікування НОАК наведені в таблиці 5 [92, 93, 94].

Таким чином, рекомендації, які були опрацьовані, сприяють широкому використанню НОАК. Однак є питання, які потребують подальшого розгляду та досліджень для забезпечення ефективного викорис-

Таблиця 5

Індивідуалізація терапії НОАК при супутній патології

Рекомендації	
Потрібно врахувати	Перед початком призначення НОАК необхідно оцінити когнітивні функції пацієнта, рівень самостійності, рухливість, ризик падінь, можливі проблеми із дотриманням режиму лікування. Уникайте призначення кількох лікарських засобів, за можливості. Якщо пацієнт приймає нестероїдні протизапальні препарати, слід перейти на інший анальгетик. Функцію нирок потрібно обов'язково визначити перед початком терапії НОАК і після призначення хоча б 1 раз на 8–12 місяців. Корекцію дози для конкретного НОАК слід проводити залежно від віку, маси тіла та функції нирок пацієнта
Пацієнти з високим ризиком шлунково-кишкової кровотечі	Перший варіант: можна використовувати апіксабан 5 мг 2 рази на день або дабігатран 110 мг 2 рази на день. Другий варіант: дабігатран 150 мг 2 рази на день або ривароксабан 20 мг 1 раз на день
Пацієнти з порушенням функції нирок	Перший варіант: ФП + хронічна хвороба нирок III стадії (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) – апіксабан 5 мг 2 рази на день (апіксабан 2,5 мг на день, якщо ≥ 1 додатковий критерій: вік ≥ 80 років, маса тіла ≤ 60 кг, сироватковий креатинін $\geq 1,5$ мг/дл (133 ммол/л), ривароксабан 15 мг на день. Другий варіант: дабігатран 110 мг 2 рази на день; не рекомендовано: дабігатран 150 мг 2 рази на день, ривароксабан 20 мг 1 раз на день
Пацієнти літнього віку	Перший варіант: > 75 років – апіксабан 5 мг 2 рази на день (якщо ≥ 2 додаткових критеріїв: вік ≥ 80 років, маса тіла ≤ 60 кг, сироватковий креатинін $\geq 1,5$ мг/дл (133 ммол/л)). Другий варіант: дабігатран 110 мг 2 рази на день або ривароксабан 20 мг 1 раз на день
Інсульт в анамнезі	Перший варіант: для вторинної профілактики інсульту в пацієнтів з ФП перевагу віддають НОАК

тання препаратів із мінімальним ризиком розвитку побічних реакцій. Недостатність доказів правильного використання НОАК обмежує зацікавленість клініцистів до переходу на НОАК [3, 94]. Один із вагомих недоліків на сьогодні – висока вартість препаратів порівняно з АВК. Це змушує лікарів віддавати перевагу АВК через неспроможність пацієнта забезпечити себе сучасними та безпечними лікарськими засобами [4, 95]. Хоча саме призначення НОАК [96, 97, 98] забезпечує більш високий комплаєнс [4]. Є певні обмеження до використання НОАК у пацієнток у період вагітності та лактації [99].

В останні роки стрімко зростає застосування НОАК. Це обумовлено профілем безпеки і кращими фармакологічними особливостями НОАК порівняно з АВК. Препарати цієї групи продовжують досліджувати, це зробить їх більш доступними для пацієнтів щодо режиму дозування та ефективності, вартість буде нижчою. Протоколи лікування будуть розроблені із мінімальним ризиком кровотеч [100, 101] для спеціальних категорій пацієнтів: вагітні та жінки, які годують груддю, хворі критичного віку (похилого, старечого та дитячого), пацієнти із захворюваннями печінки та порушеннями функції нирок.

Висновки

1. У наведеному огляді літератури наведені нові дані щодо ефективності та безпеки використання НОАК (дабігатрану, ривароксабану, апіксабану, едоксабану) у пацієнтів із фібриляцією передсердь з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень.
2. Обговорено особливості застосування антикоагулянтної терапії у пацієнтів похилого віку, у хворих з ІХС, хронічною хворобою нирок, фібриляцією передсердь та хворих у періопераційному періоді.
3. Подальші дослідження препаратів цієї групи зроблять можливим їх використання без загрози для життя пацієнтів.
4. НОАК заслуговують на увагу та подальше вивчення, на нашу думку, незважаючи на наявні дані з їх ефективності та безпеки в разі тривалого застосування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаних джерел

References

1. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F, et al.; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205-218. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3)
2. Sindet-Pedersen C, Staerk L, Lamberts M, Gerds TA, Berger JS, Nissen Bonde A, et al. Use of oral anticoagulants

- in combination with antiplatelet(s) in atrial fibrillation. *Heart*. 2018;104(11):912-920. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311976>
3. Lasica R, Asanin M, Djukanovic L, Radovanovic N, Savic L, Polovina M, et al. Dilemmas in the Choice of Adequate Therapeutic Treatment in Patients with Acute Pulmonary Embolism-From Modern Recommendations to Clinical Application. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Sep 14;15(9):1146. <https://doi.org/10.3390/ph15091146>
4. Giustozzi M, Franco L, Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G. Safety of direct oral anticoagulants versus traditional anticoagulants in venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(3):439-453. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01878-x>
5. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Rubboli A. Once-versus twice-daily direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(13):1325-1332. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1361405>
6. van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering WM, Dekkers OM, Sørensen HT, Cannegieter SC. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy. *Circulation*. 2019;139(6):775-786. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248>
7. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, Bhatt DL, Cuker A, Gluckman TJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):629-658. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.011>
8. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
9. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
10. Jung N, Shim YJ. Current Knowledge on Inherited Platelet Function Disorders. *Clin Pediatr Hematol Oncol*. 2020;27:1-13. <https://doi.org/10.15264/cpho.2020.27.1.1>
11. Kitchens CS. Concept of Hypercoagulability: A Review of its Development, Clinical Application, and Recent Progress. *Semin Thromb Hemost*. 1985;11(3):293-315. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1004383>
12. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010;149(2):209-220. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x>

13. Stevens H, Tran H, Gibbs H. Venous thromboembolism: current management. *Aust Prescr.* 2019;42(4):123-126. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.039>
14. Hinojar R, Jiménez-Natcher JJ, Fernández-Golfín C, Zamorano JL. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1(2):134-145. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv002>
15. Burg MR, Ha ACT. Is There a Role for Vitamin K Antagonist in the Management of Atrial Fibrillation in 2023? *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(5):391-399. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01863-0>
16. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, Page RL 2nd, Gluckman TJ. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1341-1350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.068>
17. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the New Oral Anticoagulants: Opportunities and Challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(5):1056-1065. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.303397>
18. Riva N, Ageno W. Pros and Cons of Vitamin K Antagonists and Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(2):178-187. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1544231>
19. Sarich TC, Seltzer JH, Berkowitz SD, Costin' J, Curnutte JT, Gibson CM, et al. Novel oral anticoagulants and reversal agents: Considerations for clinical development. *Am Heart J.* 2015;169(6):751-757. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.03.010>
20. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jul 7;9(13):e017559. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017559>
21. Mueck W, Schwerts S, Stampfuss J. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. *Thromb J.* 2013 Jun 28;11(1):10. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-11-10>
22. Chan N, Sager PT, Lawrence J, Ortel T, Reilly P, Berkowitz S, et al. Is there a role for pharmacokinetic/pharmacodynamic-guided dosing for novel oral anticoagulants? *Am Heart J.* 2018;199:59-67. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.10.002>
23. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:967-977. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S84210>
24. Saljoughian M. Assessing Novel Oral Anticoagulants. *US Pharm.* 2018;43(2):13-14.
25. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
26. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(12):e67-492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>
27. Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):934-945. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.046>
28. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
29. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
30. Khera S, Kolte D, Bhatt DL. Chapter 16. Percutaneous Coronary Intervention. In: Aronow WS, McClung JA, editors. *Translational Research in Coronary Artery Disease.* Boston: Academic Press; 2016. p. 179-194. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802385-3.00016-4>
31. McDermott KW, Freeman WJ, Elixhauser A. Overview of operating room procedures during inpatient stays in U.S. hospitals, 2014. Statistical Brief #233. In: *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2017 December [cited 2023 Aug 8]. Available from: <https://hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb233-Operating-Room-Procedures-United-States-2014.pdf>
32. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaneo M, Belli C, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation.* 1994;90(1):61-68. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.1.61>
33. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J.* 2006;27(5):519-526. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi485>
34. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus Aspirin after Myocardial Infarction or the Acute Coronary Syndrome: Meta-Analysis with Estimates of Risk and Benefit. *Ann Intern Med.* 2005;143(4):241-250. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00005>
35. Gibson CM, Mega JL, Burton P, Goto S, Verheugt F, Bode C, et al. Rationale and design of the Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to standard therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis

- in Myocardial Infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;161(5):815-821.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.01.026>
36. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al.; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277>
37. APPRAISE Steering Committee and Investigators; Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al. Apixaban, an Oral, Direct, Selective Factor Xa Inhibitor, in Combination With Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: Results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009;119(22):2877-2885. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.832139>
38. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al.; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(8):699-708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105819>
39. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al.; RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2781-2789. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr113>
40. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al.; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-1115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1)
41. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, et al. Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):981-989. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.029>
42. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423-2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>
43. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>
44. Late-Breaking Science Abstracts From the American Heart Association's Scientific Sessions 2017 and Late-Breaking Abstracts in Resuscitation Science From the Resuscitation Science Symposium 2017. *Circulation*. 2017;136(24):e448-e467. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000546>
45. Lopes RD, Vora AN, Liaw D, Granger CB, Darius H, Goodman SG, et al. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J*. 2018;200:17-23. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.001>
46. Zimetbaum P. Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2017;166(5):ITC33-ITC48. <https://doi.org/10.7326/AITC201703070>. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2017 Jun 20;166(12):920.
47. Vora A, Kapoor A, Nair M, Lokhandwala Y, Narsimhan C, Ravikishore AG, et al. Clinical presentation, management, and outcomes in the Indian Heart Rhythm Society-Atrial Fibrillation (IHRS-AF) registry. *Indian Heart J*. 2017;69(1):43-47. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.06.006>
48. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med*. 2010;123(7):638-645.e4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.11.025>
49. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62343-0)
50. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933-2944. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020232>
51. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, 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). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>
52. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760-1764. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.10.1760>
53. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2013;110(2):213-222. <https://doi.org/10.1160/TH13-02-0165>
54. Sandhu RK, Conen D, Tedrow UB, Fitzgerald KC, Pradhan AD, Ridker PM, et al. Predisposing Factors Associated With Development of Persistent Compared With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2014 May 1;3(3):e000916. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000916>
55. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al.; RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in Cause and Management of Atrial Fibrillation in a Prospective Registry of 15,400 Emergency Department Patients in 46 Countries: The RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*.

- 2014;129(15):1568-1576. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005451>
56. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al.; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes After Cardioversion and Atrial Fibrillation Ablation in Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(19):1998-2006. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.025>
 57. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, ClevelandJC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>
 58. Capranzano P, Micciché E, D'Urso L, Privitera F, Tamburino C. Personalizing oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(8):959-973. <https://doi.org/10.1586/14779072.2013.818819>
 59. Kundu A, Sardar P, Chatterjee S, Aronow WS, Owan T, Ryan JJ. Minimizing the Risk of Bleeding with NOACs in the Elderly. *Drugs Aging.* 2016;33(7):491-500. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0376-z>
 60. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M; FORTA authors/expert panel members. Consensus Validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging.* 2014;31(2):131-140. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0146-0>
 61. Pazan F, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M, et al. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging.* 2020;37(7):539-548. <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00771-0>
 62. Haas S. New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results. *J Thromb Thrombolysis.* 2008;25(1):52-60. <https://doi.org/10.1007/s11239-007-0108-7>
 63. Verheugt FW, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet.* 2015;386(9990):303-310. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60245-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60245-8)
 64. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Changes in Oral Anticoagulation Therapy over One Year in 51,000 Atrial Fibrillation Patients at Risk for Stroke: A Practice-Derived Study. *Thromb Haemost.* 2019;119(6):882-893. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683428>
 65. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
 66. Plitt A, Ezekowitz MD, De Caterina R, Nordio F, Peterson N, Giugliano RP; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Cardioversion of Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Clin Cardiol.* 2016;39(6):345-346. <https://doi.org/10.1002/clc.22537>
 67. Zhou Y, Ma J, Zhu W. Efficacy and safety of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation Across BMI Categories: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(1):51-60. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00362-4>
 68. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2022;108(5):345-352. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318753>
 69. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and Safety of Apixaban in Patients After Cardioversion for Atrial Fibrillation: Insights From the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(11):1082-1087. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.062>
 70. Rago A, Papa AA, Attena E, Parisi V, Golino P, Nigro G, et al. Direct Current Cardioversion in Atrial Fibrillation Patients on Edoxaban Therapy Versus Vitamin K Antagonists: a Real-world Propensity Score-Matched Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(5):1003-1007. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07078-7>
 71. Pazan F, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M, et al. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging.* 2020;37(7):539-548. <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00771-0>
 72. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>
 73. Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama CM; Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care.* 2015;19(1):203. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0930-9>
 74. Alghadeer S, Hornsby L. Assessment of novel oral anticoagulant use within a community teaching hospital. *Saudi Pharm J.* 2017;25(1):93-98. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.02.002>
 75. Salmonson T, Dogné JM, Janssen H, Garcia Burgos J, Blake P. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3(1):42-47. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw032>
 76. Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2016 Jan 18;3(1):e000279. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000279>

77. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431-441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>
78. Harinstein LM, Morgan JW, Russo N. Treatment of Dabigatran-Associated Bleeding: Case Report and Review of the Literature. *J Pharm Pract.* 2013;26(3):264-269. <https://doi.org/10.1177/0897190012465955>
79. Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:35-44. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S89130>
80. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013;19(4):446-451. <https://doi.org/10.1038/nm.3102>
81. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al.; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1131-1141. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607887>
82. Moudallel S, Cornu P, Dupont A, Steurbaut S. Determinants for under- and overdosing of direct oral anticoagulants and physicians' implementation of clinical pharmacists' recommendations. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):753-763. <https://doi.org/10.1111/bcp.15017>
83. Kubitzka D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(4):412-421. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.06.011>
84. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
85. Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacol Ther.* 2011;130(1):46-58. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.12.007>
86. Sarah S. The Pharmacology and Therapeutic Use of Dabigatran Etxilate. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(1):1-13. <https://doi.org/10.1177/0091270011432169>
87. Burness CB, McKeage K. Dabigatran Etxilate: A Review of its Use for the Prevention of Venous Thromboembolism after Total Hip or Knee Replacement Surgery. *Drugs.* 2012;72(7):963-986. <https://doi.org/10.2165/11209080-000000000-00000>
88. Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI; Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(3):623-627. <https://doi.org/10.1111/jth.13227>
89. Farina N, Miller JT. Pharmacologic Reversal of Direct Oral Anticoagulants. *Crit Care Nurs Q.* 2018;41(2):121-128. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000193>
90. Alhousani M, Malik SU, Abu-Hashyeh A, Poznanski NJ, Al-Hasan S, Roth DF, et al. Using oral anticoagulants among chronic kidney disease patients to prevent recurrent venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2021;198:103-114. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.11.036>
91. Cline L, Generoso EMG, D'Apice N, Dellinger SK, Tovey A, Clark NP, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and creatinine clearance < 30 mL/min. *J Thromb Thrombolysis.* 2023;55(2):355-364. <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02758-7>
92. Karamichalakis N, Georgopoulos S, Vlachos K, Liatakis I, Efremidis M, Sideris A, et al. Efficacy and safety of novel anticoagulants in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(8):718-723. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.08.011>
93. Prescribing information. Eliquis (apixaban). Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2014 [cited 2023 Aug 12]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202155s0061bl.pdf
94. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J.* 2017;38(12):860-868. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw069>
95. Van der Linden L, Hias J, Vanassche T. The value and limitations of new oral anticoagulant plasma level assessments. *Eur Heart J Suppl.* 2022;24(Suppl A):A32-A41. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab153>
96. Fernández CS, Gullón A, Formiga F. The problem of underdosing with direct-acting oral anticoagulants in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Comp Eff Res.* 2020;9(7):509-523. <https://doi.org/10.2217/cer-2019-0197>
97. Sanghai S, Wong C, Wang Z, Clive P, Tran W, Waring M, et al. Rates of Potentially Inappropriate Dosing of Direct-Acting Oral Anticoagulants and Associations With Geriatric Conditions Among Older Patients With Atrial Fibrillation: The SAGE-AF Study. *J Am Heart Assoc.* 2020 Mar 17;9(6):e014108. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014108>
98. Barakat AF, Jain S, Masri A, Alkukhun L, Senussi M, Sezer A, et al. Outcomes of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients Across Different Body Mass Index Categories. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(5):649-658. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.002>
99. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: Green-top Guideline No 37A. 2015.
100. Chi G, Yee MK, Kalayci A, Kerneis M, AlKhalifan F, Mehran R, et al. Total bleeding with rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation receiving antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;46(3):346-350. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1703-5>
101. Eikelboom J, Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *Am J Med.* 2016;129(11S):S33-S40. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.003>

Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Differentiated Approach to the Use in Cardiological Practice: Literature Review

Larysa A. Vozniuk¹, Olga V. Dzekan¹, Sergii O. Siromakha^{2,3}

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

²National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (novel oral anticoagulants, NOACs) are important pharmaceuticals for prevention of stroke and systemic embolism in non-valvular atrial fibrillation patients. Vitamin K antagonist warfarin usage is limited due to its pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. In modern conditions, NOACs are widely used. This literature review includes the most interesting clinical studies where anticoagulants were used. Main pharmacological properties of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have been investigated in these clinical studies.

The aim. To answer the question about which anticoagulant is preferable for use in particular clinical situation.

Results. In order to prevent venous thrombosis, conservative and surgical treatment is used. It is the use of anticoagulants during conservative therapy that allows to extend the life expectancy of patients at high risk of thrombosis. Unlike warfarin, the use of NOACs helps to avoid high risk of bleeding. Drugs of this group have short half-life, standard dosage, and predicted pharmacological effect.

Conclusions. New data about comparative efficacy and safety of treatment with NOACs (dabigatran, rivaroxaban, edoxaban, apixaban) in order to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation are presented. The peculiarities of anticoagulant therapy in elderly patients, patients with coronary artery disease, atrial fibrillation, chronic kidney disease, patients in pre- and postoperative periods are discussed. Prolonged study of drugs of this group will enable doctors to use them without endangering the patients' lives. NOACs, despite obtained data about their effectiveness and safety, in our opinion, deserve attention and require further study.

Keywords: *novel oral anticoagulants, rivaroxaban, apixaban, pharmacokinetics, adverse events, antidote, atrial fibrillation, anticoagulants.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 02.08.2023

Після доопрацювання / Revised: 23.08.2023

Прийнято до друку / Accepted: 23.08.2023