

© Коваленко С.О., Бондур В.В., 2024

doi: 10.37321/nephrology.2024.34-35-04

УДК: 661-616.1

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ НОВИХ ПЕРОРАЛЬНИХ АНТИКОАГУЛЯНТІВ З ВАРФАРИНОМ

КОВАЛЕНКО С.О., БОНДУР В.В.

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

Резюме

Вступ. Фібриляція передсердь (ФП) – один із найпоширеніших типів аритмії у дорослих в усьому світі. На додаток до підвищеного ризику смертності, інфаркту міокарда, загострення серцевої недостатності та кардіоміопатії, у 20–50% пацієнтів із ФП є значно підвищений ризик інсульту; майже чверть усіх інсультів у людей похилого віку пов'язані з ФП.

Мета. Зробити висновки щодо ефективності нових оральних антикоагулянтів (НОАК) та традиційного засобу варфарину як препаратів для антикоагулянтної терапії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (нФП) на основі представлених у літературних джерелах дослідженнях; оцінити безпечність НОАК між собою по кінцевих точках безпеки та ризик-безпеку прийому НОАК пацієнтами з хронічною хворобою нирок.

Матеріали і методи. Проведено літературний пошук та проаналізовано відповідні статті. Відносно недавні роботи, а також великі серії або роботи з експертних центрів включені до списку літератури.

Результати та їх обговорення. Терапія ривораксабаном не поступається ефективності та безпеці терапії варфарином у пацієнтів із ФП. Заміна варфарину ефективними та безпечнішими альтернативами, як-от едоксабан, є вдалою нагодою покращити клінічні результати. Призначаючи той чи інший прямих оральний антикоагулянт (ПОАК), лікар ставить перед собою мету захистити пацієнта від виникнення інсульту і водночас мінімізувати ризик розвитку кровотеч і низки інших побічних явищ антикоагулянтної терапії. На цей час як у клінічних дослідженнях (ARISTOTLE), так і в реальній клінічній практиці (ARISTOPHANE) були переконливо доведені ефективність і висока безпека апіксабану порівняно з варфарином у плані зниження ризику інсульту/СЕ і кровотеч відповідно. Крім того, на сьогодні продовжуються клінічні випробування з метою подальшого розширення потенційної сфери клінічного застосування апіксабану, в тому числі в педіатричній (профілактика та лікування тромбозів у дітей – 4 дослідження) та онкологічній практиці (профілактика та лікування тромбозів у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями – 11 досліджень).

Висновки. На основі аналізу наведених вище досліджень можна зробити висновки, що вибір препарату з антикоагулянтною активністю та визначення його дози для пацієнтів із нФП залежать від клінічної картини та залишається на розсуд лікаря. Вибір саме апіксабану для проведення таких досліджень є ще одним яскравим свідченням найвищого профілю ефективності та безпеки даного препарату.

Ключові слова:

фібриляція передсердь, антикоагулянти, хронічна хвороба нирок, апіксабан.

Вступ. Фібриляція передсердь (ФП) – один із найпоширеніших типів аритмії у дорослих в усьому світі. На додаток до підвищеного ризику смертності, інфаркту міокарда, загострення серцевої недостатності та кардіоміопатії, у 20–50% пацієнтів із ФП є значно підвищений ризик інсульту; майже чверть усіх інсультів у людей похилого віку пов'язані з ФП. Одним зі стратегічних напрямків терапії ФП є призначення антикоагулянтів, непрямого коагулянту (антагоніста вітаміну К) – варфарину. До не-

давнього часу він був практично єдиним варіантом для довготривалої антитромботичної терапії пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (нФП). Провідною проблемою при лікуванні варфарином була необхідність жорсткого моніторингу МНВ (Міжнародного нормалізованого відношення, INR) в межах суворого «терапевтичного вікна», а також складні взаємини з різними групами фармакологічних засобів та харчовими продуктами. Це спонукало фармацевтичний світ до пошуку та роз-

робки альтернативи. Нові оральні антикоагулянти та антитромботичні засоби (дабігатран, ривароксабан, апіксабан, едоксабан) характеризуються швидким початком дії, відносно коротким періодом напіввиведення, передбачуваним антикоагулянтним ефектом у пацієнтів різного ступеня ризику кардіальних подій, суттєвим послабленням жорсткості клініко-лабораторного моніторингу під час лікування.

Мета. Зробити висновки щодо ефективності НОАК та традиційного засобу варфарину як препаратів для антикоагулянтної терапії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (нФП) на основі представлених у літературних джерелах дослідженнях; оцінити безпечність НОАК між собою по кінцевих точках безпеки, та ризик-безпеку прийому НОАК пацієнтами з хронічною хворою нирок.

Матеріали і методи. Проведено літературний пошук та проаналізовано відповідні статті. Відносно недавні роботи, а також великі серії або роботи з експертних центрів включені до списку літератури.

Результати та їх обговорення. Антикоагулянти – це група лікарських засобів, що перешкоджають надмірному утворенню тромбів. Впливаючи на фактори згортання, вони забезпечують адекватну плинність і знижують в'язкість крові.

Згідно загальноновизнаних підходів, антикоагулянти поділяють на 2 групи – прямі та непрямі.

1. Прямі антикоагулянти.

Впливають безпосередньо на фактори згортання. Препарати швидкої дії. До цієї групи лікарських засобів відносять нефракціонований гепарин і низькомолекулярні гепарини (НМГ).

2. Непрямі антикоагулянти.

Варфарин (антагоніст вітаміну К) є синтетичним похідним 4-гідроксикумарину, який діє, запобігаючи утворенню в печінці активних факторів згортання II, VII, IX та X, інгібуючи вітамін К-залежне гамма-карбоксилювання попередників білків. Повна терапевтична активність не досягається, поки циркулюючи в крові фактори згортання не будуть повністю усунені в результаті нормального катаболізму. Це відбувається з різною швидкістю для кожного фактора, фактор VII має найкоротший період напіввиведення. Варфарин не має прямої тромболітичної дії, хоча він може обмежити тривалість існування вже існуючого тромба.

У 1921 р. канадський ветеринар F. Schofield встановив зв'язок між фатальними кровотечами у корів і використанням як корму запліс-

нявілого силосу із солодкої конюшини, який у Європі більш відомий як буркун білий (*Melilotus alba*) чи буркун лікарський (*Melilotus officinalis*). Пізніше в експерименті на кролях він виявив, що вживання лише зіпсованого буркуну зумовлювало смертельні кровотечі у тварин. Інший дослідник, американський ветеринар L.M. Roderick, у 1929 р. довів, що ці кровотечі спричинені зниженням рівня протромбіну в крові. У 1938 р. G. Campbell зумів добути 6 мг природного кристалічного антикоагулянту.

Через 4 міс. M. Stahmann добув 1,8 г перекристалізованої речовини та описав цю сполучку, котру пізніше було названо дикумаролом. Згодом був отриманий синтетичний дикумарол. K.P. Link із колегами продовжили дослідження антикоагулянтів, і в 1948 р. їм вдалося синтезувати та запатентувати сильніший і потужніший антикоагулянт, який назвали «варфарин» (від англ. warfarin, що походить від аббревіатури WARF – Wisconsin Alumni Research Foundation і має закінчення -arin, яке вказує на зв'язок із кумарином). Але, на жаль, K.P. Link не оцінив значення свого винаходу для медицини й зареєстрував варфарин у США як отруту для гризунів. Перші результати успішного застосування варфарину в кардіології опубліковані в 1955 р.

Препарати нового покоління – прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) можна поділити на 2 групи:

Прямий інгібітор тромбіну: запобігає перетворенню розчинного фібриногену в нерозчинний фібрин (дабігатран).

Прямі інгібітори фактора Ха: викликають оборотне інгібування вільного і пов'язаного з тромбом фактора Ха (ривароксабан, апіксабан, едоксабан).

Перший пероральний препарат, який був клінічно протестований, – це інгібітор тромбіну ксімелагатран. Цей препарат являє собою промедикамент, що після всмоктування у тонкому кишечнику проходить швидко біологічну трансформацію та перетворюється на активний препарат мелагатран. Ксімелагатран має короткий період напіврозпаду, що становить 4–5 годин, застосовується перорально двічі на добу. Враховуючи передбачувану антикоагулянтну дію, застосовувалися фіксовані дози ксімелагатрану, при цьому не проводився моніторинг коагуляції. Оцінка дії препарату здійснювалася в ході масштабних трифазових досліджень профілактики тромбозу серед пацієнтів із високим ризиком розвитку ортопедичних захворювань, а також лікування STE та профілактики кардіоемболічних захворю-

вань у пацієнтів з невальвулярною фібриляцією передсердь. Через гепатотоксичність клінічні розробки ксімелагатрану були призупинені. Проте результати досліджень цього препарату були вагомими: вперше було доведено, що пероральні антикоагулянти швидкої дії можуть застосовуватися без моніторингу коагуляції, а при такому застосуванні вони є потенційними замінниками кумаринів та можуть значно покращити довготривалу антикоагулянтну терапію.

Дабігатрану етексилат

Дабігатрану етексилат – це пероральний прямий тромбіновий інгібітор, розроблений у лабораторії компанії «Boehringer Ingelheim» та схвалений для клінічного застосування Європейським агентством з лікарських засобів у 2008 році для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібриляцією передсердь. Після перорального застосування препарат всмоктується у шлунково-кишковому тракті та перетворюється на активний метаболіт – дабігатран. Біоперетворення розпочинається у кишковому тракті та завершується в печінці. Препарат має низьку пероральну біодоступність (близько 6%), тому для досягнення необхідної концентрації в плазмі крові необхідно застосовувати відносно високі дози. Всмоктування залежить від кислого середовища та знижується на 20–25% у випадку, якщо паралельно застосовується інгібітор протонної помпи. Максимальна концентрація дабігатрану в плазмі крові досягається через 2 години після перорального застосування. Період напіврозпаду становить 12–17 годин для пацієнтів із нормальною функцією нирок, що дозволяє застосовувати одну дозу на добу. Близько 20% препарату зв'язується та виводиться через жовчну систему, решта 80% – через нирки. Саме тому дабігатрану етексилат не призначають пацієнтам із нирковою недостатністю.

Дані метааналізу, що включали результати 726 рандомізованих досліджень за період з січня 1990 р. до грудня 2017 р., охоплюють 20 086 пацієнтів з НФП, серед яких 19 313 мали в анамнезі ішемічний інсульт. Усіх пацієнтів розподілили на дві групи: у першій застосовували дабігатран, у другій – варфарин. Додатково у групах дабігатрану виокремили дві підгрупи залежно від дози препарату (110 та 150 мг). Кількість ішемічних інсультів, частота виникнення емболічних епізодів і кровотечі в обох підгрупах дабігатрану порівнювалися з аналогічними показниками у підгрупах пацієнтів, які застосовували варфарин.

Отримані результати не виявили суттєвої різниці у частоті виникнення ішемічного інсульту у пацієнтів, які приймали дабігатран у дозі 110 мг порівняно з тими, хто застосовував варфарин (відносний ризик (ВР)=0,9; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,71–1,12; $p=0,34$). Частота виникнення емболії в цих підгрупах теж виявилася подібною (ВР=0,89; 95% ДІ: 0,71–1,12; $p=0,32$). Однак у підгрупі пацієнтів, які отримували дабігатран у дозі 110 мг, виявлено зниження ризику виникнення кровотечі порівняно з пацієнтами, які отримували варфарин (ВР=0,81; 95% ДІ: 0,69–0,95; $p=0,01$).

У пацієнтів, які застосовували дабігатран у дозі 150 мг, кількість випадків ішемічного інсульту виявилася меншою порівняно з іншими підгрупами (ВР=0,96; 95% ДІ: 0,83–1,12; $p=0,62$), а кількість епізодів емболії була достовірно меншою (ВР=0,67; 95% ДІ: 0,53–0,86; $p=0,001$). Проте кількість кровотеч була такою самою, як у групі варфарину (ВР=0,67; 95% ДІ: 0,53–0,86; $p=0,001$).

Ривароксабан

Ривароксабан є похідним оксазолідинонів, розроблений у лабораторії концерну «Bayer» у співробітництві з корпорацією «Johnson & Johnson» на початку XXI століття, та став відомим у світі під торговельною маркою «Ксарелто». Ривароксабан селективно блокує активні центри фактора згортання крові Ха, незалежно від того, чи є він вільним, чи зв'язаним у протромбіназному комплексі. Препарат інгібує ферменти конкурентним та зворотним способом. Біодоступність препарату становить понад 80% при пероральному застосуванні та не залежить від вживання їжі. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 3 години, період напіврозпаду – 9 годин, в осіб похилого віку може тривати довше. Дві третини препарату виводиться із організму через нирки, решта – із випорожненнями. Як і дабігатрану етексилат, ривароксабан протипоказаний пацієнтам із нирковою недостатністю. Шлунково-кишкове виведення препарату відбувається за участі Р-глікопротеїну. Він метаболізується в печінці, тому застосування інгібіторів Р-глікопротеїну (наприклад, кетоконазолу, рітонавіру) може підвищити концентрацію препарату в плазмі крові.

Проведено рандомізоване клінічне дослідження, в якому взяли участь дорослі пацієнти (віком ≥ 18 років) із ФП та пМК, які отримували ПОАК з метою профілактики тромбоемболії. Дослідження проходило на базі 49 медичних центрів Бразилії.

Первинною кінцевою точкою було обрано комбінований показник, який включав смерть, основні несприятливі серцево-судинні події (інсульт, транзиторна ішемічна атака, системна емболія, тромбоз клапана чи госпіталізація з приводу серцевої недостатності) або великі кровотечі протягом 12 місяців.

Критерії виключення: протипоказання до терапії ривароксабаном або варфарином, дуже високий ризик кровотеч.

Пацієнтів було рандомізовано на дві групи: у 1-й групі отримували ривароксабан в дозі 20 мг 1 раз на добу, у 2-й – варфарин (міжнародне нормалізоване відношення 2,0–3,0).

Загалом у дослідження було включено 1005 пацієнтів із ФП та ПМК. Первинні кінцеві точки фіксувалися в середньому через 347,5 дня у групі прийому ривароксабану та через 340,1 дня в групі варфарину (різниця становила 7,4 дня; 95% довірчий інтервал (ДІ): –1,4...–16,3; $p < 0,001$ для noninferiority). Серцево-судинна смерть або тромбоемболічні ускладнення були зафіксовані у 17 (3,4%) учасників групи ривароксабану та у 26 (5,1%) учасників групи варфарину (коефіцієнт ризику (КР): 0,65; 95% ДІ: 0,35–1,20). Частота інсульту становила 0,6% у групі ривароксабану та 2,4% у групі варфарину (КР: 0,25; 95% ДІ: 0,07–0,88). Кровотечу відзначали у 7 (1,4%) пацієнтів у групі ривароксабану та у 13 (2,6%) – у групі варфарину (КР: 0,54; 95% ДІ: 0,21–1,35). Частота інших серйозних побічних ефектів достовірно не відрізнялася між групами дослідження.

Апіксабан

Апіксабан є потужним зворотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Препарат розроблений у співпраці компаній «Pfizer» та «Bristol Myers Squibb» і застосовується в клінічній практиці в країнах ЄС з 2011 року, а в США – з 2012 року. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. Апіксабан не впливає безпосередньо на агрегацію тромбоцитів, але опосередковано пригнічує процес агрегації тромбоцитів, індукований тромбіном. За рахунок пригнічення фактора Ха апіксабан перешкоджає утворенню тромбіну та формуванню тромба. Доклінічні дослідження апіксабану на тваринах показали ефективність антитромботичної дії препарату для профілактики артеріального та венозного тромбозу в дозах, які не порушували процесів гемостазу.

У рандомізованому подвійному сліпому випробуванні ARISTOTLE ($n=18\ 201$), у якому брав участь Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска, порівнювали ефективність і безпеку апіксабану, інгібітору Ха-фактору зсідання крові, та препарату групи АВК – варфарину, у пацієнтів із нФП. Апіксабан (5 мг двічі на день) продемонстрував суттєві переваги порівняно з варфарином (цільове міжнародне нормалізоване відношення (МНВ): 2,0–3,0).

У групі апіксабану отримані такі результати порівняно з варфарином (Granger et al., 2011):

- нижчий ризик розвитку інсульту та системної емболії на 21% ($p=0,01$);
- менша ймовірність великої кровотечі на 31% ($p < 0,001$);
- нижчий ризик летальних випадків із будь-яких причин на 11% ($p=0,047$).

У субаналізі випробування ARISTOTLE ефективність і безпеку апіксабану та варфарину порівнювали в 16 800 осіб віком ≥ 55 років із нФП та поліморбідністю (Alexander et al., 2018). На початку дослідження було зібрано інформацію про наявність в учасників 17 різних коморбідних станів, зокрема, захворювань ендокринної, серцево-судинної, опорно-рухової, травної, дихальної систем, нирок, крові тощо.

Хворих поділили на три категорії залежно від кількості супутніх патологій: 0–2 коморбідних захворювання мали 36,2% пацієнтів; 3–5 – 50,6%; ≥ 6 – 13,2%. Період спостереження становив у середньому 1,8 року. Поліморбідність виявлено у 63% хворих; пацієнти з ≥ 3 коморбідними станами були, як правило, старшими за тих, хто мав 0–2 супутні захворювання, мали вищий ризик розвитку інсульту за шкалою CHA2DS2-VASc та отримували вдвічі більше препаратів. Частота виникнення інсульту/системної емболії, великої кровотечі та смерті з розрахунку на 100 пацієнто-років була вищою серед хворих із більшою кількістю коморбідних станів навіть з огляду на вік, стать, расу та регіон проживання.

Порівняння ефективності й безпеки апіксабану і варфарину в осіб із нФП та різною кількістю коморбідностей показало, що апіксабан має переваги щодо частоти інсульту/системної емболії, великих кровотеч і смерті в усіх категоріях пацієнтів. Особливо треба відзначити зниження ризику внутрішньочерепної кровотечі у пацієнтів, які отримували апіксабан, порівняно з тими, хто застосовував варфарин. Хворі на апіксабані із ≥ 6 супутніми патологіями мали відносний ризик (ВР) 0,28; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,09–0,84 (Alexander et al., 2018). Таким чином, ефективність та безпеку апікса-

бану, а також його переваги перед АВК доведені у поліморбідних пацієнтів із НФП.

Едоксабан

Едоксабан – високоселективний прямиий оборотний інгібітор фактора Ха, серинові протеази, яка є останньою ланкою звичайного каскаду коагуляції. Засіб був синтезований в лабораторії японської компанії «Daiichi Sankyo», та застосовується в клінічній практиці в Японії починаючи з 2011 року. Едоксабан пригнічує вільний фактор Ха та активність протромбінази. Пригнічення фактора Ха в каскаді коагуляції знижує вироблення тромбіну, подовжує час згортання крові та зменшує ризик утворення тромбів.

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano R.P. et al., 2013) взяли участь 21 105 пацієнтів із неклапанною ФП (НФП) і кліренсом креатиніну (CrCl) ≥ 30 мл/хв. Хворих рандомізували на 3 групи: високої дози едоксабану (60 мг/добу), низької дози едоксабану (30 мг/добу) та варфарину (титрованого до цільового рівня MHB 2–3).

Середній бал за шкалою оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із ФП CHADS2 становив 2,8 у кожній групі, що представляє популяцію від помірного до високого ризику виникнення комбінованої первинної кінцевої точки, яка включала інсульт та системну емболію (СЕ).

Первинна кінцева точка з'явилася у 1,5% пацієнтів, які отримували варфарин, в 1,18% учасників, котрі приймали високу дозу едоксабану (коефіцієнт ризику (HR, hazard ratio) 0,79; 97,5% довірчий інтервал (ДІ): 0,63–0,99; $p=0,001$), і в 1,61% хворих, що приймали едоксабан у низькій дозі (HR 1,07; 97,5% ДІ: 0,87–1,31; $p=0,005$).

Аналіз цілей лікування продемонстрував сприятливу тенденцію при застосуванні високої дози едоксабану проти варфарину (HR 0,87; 97,5% ДІ: 0,73–1,04; $p=0,08$) і несприятливу тенденцію за прийому низької дози едоксабану проти варфарину (HR 1,13; 97,5% ДІ: 0,96–1,34; $p=0,10$).

Річна частота великих кровотеч становила 3,43% при застосуванні варфарину проти 2,75% за використання 60 мг едоксабану (HR 0,80; 95% ДІ: 0,71–0,91; $p<0,001$) і 1,61% при застосуванні 30 мг едоксабану (HR 0,47; 95% ДІ: 0,41–0,55; $p<0,001$); щорічні показники смертності від серцево-судинних причин склали 3,17 проти 2,74% (HR 0,86; 95% ДІ: 0,77–0,97; $p=0,01$) і 2,71% (частота серцевих скорочень 0,85; 95% ДІ: 0,76–0,96; $p=0,008$) відповідно;

показники ключової вторинної кінцевої точки (сукупність інсульту, СЕ чи смерті від серцево-судинних причин) становили 4,43 проти 3,85% (HR 0,87; 95% ДІ: 0,78–0,96; $p=0,005$) та 4,23% (HR 0,95; 95% ДІ: 0,86–1,05; $p=0,32$) відповідно.

Отже, результати дослідження ENGAGE AF-TIMI 48 продемонстрували порівнювану зі стандартними антикоагулянтами ефективність едоксабану та значно нижчу частоту розвитку кровотеч при профілактиці інсульту у пацієнтів із НФП.

Слід зазначити, що жіноча стать є незалежним фактором ризику інсульту та СЕ у пацієнток із ФП.

Нещодавно Т.А. Zelniker et al. (2021) провели субаналіз дослідження ENGAGE AF-TIMI 48, метою якого було вивчити профіль ефективності та безпеки едоксабану окремо у жінок і чоловіків. У дослідженні взяли участь 8040 пацієнток. Порівняно з чоловіками, жінки були старшими, мали нижчу масу тіла, в них частіше діагностувалися гіпертонія та порушення функції нирок. Водночас жінки рідше курили, вживали алкоголь, страждали на діабет чи ішемічну хворобу серця.

Активність ендogenous фактора Ха до початку лікування була значно вищою у жінок, ніж у чоловіків (92,5 проти 86,1% відповідно; $p<0,001$). Однак лікування едоксабаном у жінок спричиняло вищу пікову концентрацію едоксабану й інгібування ендogenous фактора Ха порівняно з чоловіками, що зумовило схожу активність ендogenous фактора Ха між статями через 2–4 год після застосування препарату.

Використання високих доз едоксабану забезпечувало аналогічне зниження ризику розвитку інсульту/СЕ та великих кровотеч у пацієнтів жіночої та чоловічої статі (порівняно з варфарином). Водночас у жінок, яким призначали високі дози едоксабану, спостерігалося суттєвіше зниження частоти геморагічного інсульту та внутрішньочерепної кровотечі порівняно з чоловіками.

Антикоагулянтний ефект нових пероральних антикоагулянтів

При інтерпретації аналізу факторів згортання у пацієнтів, які отримували НОАК, на відміну від моніторингу коагуляції АВК, винятково важливо точно знати, коли вводили НОАК по відношенню до часу забору крові. Максимальний вплив НОАК на параметри гемостазу відбуватиметься при досягненні максимальних концентрацій в плазмі крові, яка спостерігається приблизно через 3 години після прийому для кожного з цих препаратів.

Коагулограма зі зразка крові, отриманого через 3 години після вживання НОАК (піковий рівень), буде демонструвати набагато більший вплив на параметри коагуляції, ніж при виконанні цього тесту при мінімальній концентрації препарату в крові, тобто через 12 або 24 години після перорального прийому його у тій самій дозі. Навіть у пробі, взятій через 6 годин після прийому препарату, результати будуть іншими. Крім того, залежно від клінічного профілю пацієнта, потрібно провести оцінку напіввиведення, оскільки, особливо при використанні дабігатрану, це залежить від функції нирок. Тому час між прийомом препарату і забором крові має бути ретельно зафіксований. Забезпечити якісну оцінку наявності дабігатрану можна за допомогою визначення АЧТЧ, а ривароксабану (і, ймовірно, інших інгібіторів Ха-фактора) – ПТЧ, але ці тести не підходять для кількісної оцінки впливу НОАК. Кількісні тести дійсно існують для визначення прямих інгібіторів тромбіну та інгібіторів Ха-фактора, але на сьогодні вони поки що недоступні у більшості лікарень для рутинного використання. Портативні тести не повинні використовуватися для оцінки МНС у пацієнтів, які приймають НОАК. Огляд інтерпретації всіх коагуляційних тестів для різних НОАК представлено в табл. 1.

Для дабігатрану за допомогою АЧТЧ можна провести якісну оцінку рівня в плазмі крові та його активності. Залежність між рівнем дабігатрану в плазмі крові та АЧТЧ є криволінійною. Тим не менше, чутливість різних реагентів, які використовуються для визначення АЧТЧ, значно варіює. У пацієнтів, які постійно отримують дабігатран в дозі 150 мг двічі на добу, середнє пікове значення АЧТЧ приблизно вдвічі перевищує контрольне значення. Через 12 годин після останньої дози середнє значення АЧТЧ в 1,5 рази вище контрольного, але менше ніж у 10% хворих цей рівень підвищений у 2 рази. Таким чином, якщо рівень АЧТЧ при мінімальній концентрації препарату (тобто через 12–24 години після прийому), як і раніше, у 2 рази перевищує верхню межу норми, це може бути пов'язано з вищим ризиком кровотечі і, можливо, вимагає обережного застосування цього препарату, особливо у пацієнтів з наявністю факторів ризику виникнення кровотеч. Дабігатран мало впливає на ПТЧ і МНС в клінічно значущих концентраціях у плазмі крові. Тому показник МНС непридатний для кількісної оцінки антикоагулянтної активності дабігатрану.

Визначення екаринового часу згортання крові (ЕСТ): препарат забезпечує пряме вимірювання активності прямих інгібіторів тромбіну,

але у рутинній роботі цей тест рідко використовується. При застосуванні дабігатрану двічі на добу підвищення ЕСТ ≥ 3 рази при мінімальній концентрації препарату пов'язано з більш високим ризиком виникнення кровотечі. Результати каліброваного розведеного тромбінового часу (рТЧ) можуть більш точно передбачити стан коагуляції. Тим не менше, результати тромбінового часу залежать від коагулометра, крім того, при цьому необхідно використати багато тромбіну. Тест рТЧ було розроблено з відповідними шкалами калібрації для інтерпретації в контексті використання дабігатрану (аналізатор Hemoscot). Результати тесту рТЧ відображають пряму лінійну залежність з концентрацією дабігатрану. Він реагує навіть при низьких концентраціях дабігатрану, тому підходить для кількісної оцінки концентрації дабігатрану. Нормальне значення рТЧ вказує на відсутність клінічно значущого антикоагуляційного ефекту дабігатрану. При використанні дабігатрану 2 рази на добу, рТЧ, визначений при мінімальній концентрації препарату (≥ 12 год після останньої використаної дози), показує концентрацію в плазмі дабігатрану ≥ 200 нг/мл (тобто приблизно рТЧ ≥ 65 с), що асоціюється з підвищеним ризиком кровотечі. Важливо зазначити, що немає даних щодо порогового рівня рТЧ, нижче якого планова або термінова операція є «безпечною», отже, використання цього тесту у такому відношенні не може бути рекомендовано.

Різні інгібітори фактора Ха (FXa) (ривароксабан, апіксабан, едоксабан) впливають на ПТЧ і АЧТЧ по-різному. АЧТЧ не може бути використаний для будь-якої значущої оцінки інгібуючого ефекту FXa через мінливість результатів і парадоксальні відповіді при низьких концентраціях препарату. Інгібітори FXa показують залежне від концентрації подовження ПТЧ. Проте вплив на ПТЧ залежить і від реагенту, і від інгібітору FXa. Для ривароксабану визначення ПТЧ може забезпечити певну кількісну інформацію, хоча чутливість різних реагентів ПТЧ значно варіює. Важливо відзначити, що МНС (звичайно, і МНС, визначене біля ліжка хворого) не є повністю надійними для оцінки активності інгібіторів FXa. Для оцінки концентрації інгібіторів FXa у плазмі крові було розроблено анти-FXa «хромогенні дослідження» з використанням затверджених калібраторів, які є комерційно доступними. Низькі та високі рівні у плазмі крові можуть визначатися з прийнятною міжлабораторною точністю. Однак на сьогодні немає даних, які пов'язують параметри коагуляції або мінімальну чи максимальну концентрацію препарату з ризиком виникнення кровотеч або тромбоемболії.

Таблиця 1

Інтерпретація коагуляційних тестів у пацієнтів, які отримують лікування різними новими пероральними антикоагулянтами

Показник	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Максимальна концентрація в плазмі крові	2 години після прийому	1–4 години після прийому	1–2 години після прийому	2–4 години після прийому
Мінімальна концентрація в плазмі крові	12–24 години після прийому	12–24 години після прийому	12–24 години після прийому	16–24 години після прийому
ПТЧ	Не може використовуватися	Не може використовуватися	Подовжений, проте зв'язок з ризиком кровотеч невідомий	Подовжений: може вказувати на підвищений ризик виникнення кровотеч, проте вимагається калібрування в лабораторії
МНС	Не може використовуватися	Не може використовуватися	Не може використовуватися	Не може використовуватися
аЧТЧ	При мінімальній концентрації: у 2 рази більше від верхньої межі норми – підтверджує підвищений ризик виникнення кровотеч	Не може використовуватися	Подовжений, проте зв'язок із ризиком кровотеч невідомий	Не може використовуватися
рТЧ	При мінімальній концентрації: >200 нг/мл або >65 с – підтверджує підвищений ризик виникнення кровотеч	Не може використовуватися	Не може використовуватися	Не може використовуватися
Анти-FXa хромогенний аналіз	Не застосовується	Немає даних	Кількісний: немає даних, які пов'язують параметри коагуляції з ризиком виникнення кровотеч або тромбоемболії	Кількісний: немає даних, які пов'язують параметри коагуляції з ризиком виникнення кровотеч або тромбоемболії
ЕСТ	При мінімальній концентрації: ≥ 3 рази від верхньої межі норми – підтверджує підвищений ризик виникнення кровотеч	Не впливає	Не впливає	Не впливає

Примітка: ПТЧ – протромбіновий час;
МНС – міжнародне нормалізаційне співвідношення;
аЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час;
рТЧ – розведений тромбіновий час;
ЕСТ – екариновий час згортання крові.

Оцінка безпеки НОАК

Таблиця 2

Непряме порівняння безпеки нових пероральних антикоагулянтів
(загальні популяції досліджень RE-LY, ROCKET-AF та ARISTOTLE)

Кінцеві точки безпеки	Апіксабан проти дабігатрану 110	Апіксабан проти дабігатрану 150	Апіксабан проти ривароксабану	Дабігатран 110 проти ривароксабану	Дабігатран 150 проти ривароксабану
Великі кровотечі	0,86 (0,7–1,06)	0,74 (0,61–0,91)	0,66 (0,54–0,81)	0,77 (0,63–0,94)	0,89 (0,73–1,09)
Великі та клінічно значущі невеликі кровотечі	Дані для порівняння відсутні	Дані для порівняння відсутні	0,66 (0,58–0,75)	Дані для порівняння відсутні	Дані для порівняння відсутні
Кровотечі, що погрожують життю	Дані для порівняння відсутні	Дані для порівняння відсутні	Дані для порівняння відсутні	1,36 (0,82–2,27)	1,62 (0,97–2,70)
Внутрішньочерепні кровотечі	1,35 (0,79–2,32)	1,05 (0,63–1,76)	0,63 (0,39–1,01)	0,46 (0,27–0,80)	0,60 (0,35–1,01)
Шлунково-кишкові кровотечі	0,81 (0,57–1,15)	0,59 (0,42–0,83)	Дані для порівняння відсутні	Дані для порівняння відсутні	Дані для порівняння відсутні
Екстракраніальні та некласифіковані кровотечі	0,84 (0,67–1,05)	0,74 (0,59–0,92)	Дані для порівняння відсутні	Дані для порівняння відсутні	Дані для порівняння відсутні

Результати непрямого порівняння безпеки НПА у 3-х ключових дослідженнях представлені у табл. 2. Звертає на себе увагу той факт, що на тлі терапії апіксабаном частота великих кровотеч була достовірно меншою, ніж на дабігатрані у дозі 150 мг 2 р./добу (зниження на 26%, $p=0,003$) та ривароксабаном (зниження на 34%, $p<0,001$), але достовірно не відрізнялася від частоти великих кровотеч на меншій дозі дабігатрану (110 мг 2 р./добу). Частота шлунково-кишкових та позачерепних кровотеч була значно нижчою при застосуванні апіксабану порівняно з максимальною дозою дабігатрану (на 41%, $p=0,003$ та на 26%, $p=0,007$ відповідно). Достовірних розбіжностей по кінцевих точках безпеки при непрямому порівнянні апіксабану та меншої дози дабігатрану (110 мг 2 р./добу) виявлено не було.

Також слід зазначити, що частота великих і клінічно значущих кровотеч була достовірно нижчою при застосуванні апіксабану порівняно з ривароксабаном (на 34%, $p<0,001$). Порівняно з тим же ривароксабаном, терапія дабігатраном у дозі 110 мг 2 р./добу асоціювалася з достовірно меншою кількістю великих кровотеч (на 23%, $p=0,011$) та внутріш-

ньочерепних крововиливів (на 54%, $p=0,006$).

За відсутності прямих порівняльних досліджень подібний підхід дозволяє, принаймні, оцінити порівняльний вплив нових пероральних антикоагулянтів на кінцеві точки ефективності, а також, що часом є навіть важливішим, показники безпеки. Цілком логічно, що в дослідженні ROCKET-AF популяція пацієнтів, що мала більше факторів ризику інсульту, за умовчанням мала і більший ризик геморагічних ускладнень.

Щоб «зрівняти» недостатньо порівняні популяції, у одному з непрямих аналізів Schneeweiss S et al. [12] вирішили порівняти лише тих пацієнтів, які мали 3 і більше балів за шкалою CHADS2 у дослідженнях RE-LY, ROCKET-AF та ARISTOTLE (табл. 3).

Порівняння НПА за ефективністю у пацієнтів, що мають 3 і більше балів за шкалою CHADS2, дозволило виявити значно більшу ефективність апіксабану і дабігатрану (150 мг/добу) порівняно з ривароксабаном та меншою дозою дабігатрану (110 мг/добу). З точки зору безпеки лідером виявився апіксабан, на фоні прийому якого було відзначено достовірно меншу кількість великих кровотеч порівняно з іншими НПА [12].

Таблиця 3

**Непряме порівняння ефективності та безпеки нових пероральних антикоагулянтів
(пацієнти, що мають 3 та більше балів за шкалою CHADS₂,
у дослідженнях RE-LY, ROCKET-AF та ARISTOTLE)**

	НПА			Варфарин			ВШ (95%ДІ)
	Пацієнти	Події	Число подій на 100 пацієнто-років	Пацієнти	Події	Число подій на 100 пацієнто-років ВШ (95%ДІ)	
Первинна кінцева точка ефективності: інсульт чи системні емболії							
Апіксабан (ARISTOTLE)	2758	94	1,9	2744	132	2,8 (2,35–3,31)	0,68 (0,52–0,88)
Дабігатран 110 (RE-LY)	1968	82	2,12	1933	101	2,68 (2,19–3,24)	0,79 (0,59–1,05)
Дабігатран 150 (RE-LY)	1981	74	1,88	1933	101	2,68 (2,19–3,24)	0,70 (0,52–0,95)
Ривароксабан (ROCKET-AF)	6156	239	2,25	6155	270	2,56 (2,27–2,88)	0,88 (0,74–1,05)
Великі кровотечі							
Апіксабан (ARISTOTLE)	Не вказано	126	2,9	Не вказано	173	4,2 (3,61–4,86)	0,69 (0,55–0,87)
Дабігатран 110 (RE-LY)	1966	147	3,80	1931	172	4,61 (3,96–5,34)	0,82 (0,66–1,03)
Дабігатран 150 (RE-LY)	1979	188	4,86	1931	172	4,61 (3,96–5,34)	1,05 (0,86–1,30)
Ривароксабан (ROCK)	6187	337	3,64	6191	337	3,60 (3,23–4,00)	1,01 (0,87–1,18)

Оцінка безпечності застосування НОАК у пацієнтів з хронічною хворобою нирок

Зниження швидкості клубочкової фільтрації – самостійний фактор несприятливого прогнозу серцево-судинних захворювань. Одну з важливих проблем є лікування пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП), що мають хронічну хворобу нирок (ХХН). Зниження частоти ішемічних інсультів і системної тромбоемболії у таких пацієнтів при застосуванні антикоагулянтів може в значній мірі перевищувати ризик серйозних кровотеч.

Ризик кровотеч, а також ішемічного інсульту та тромбоемболічних ускладнень є вищим у пацієнтів із фібриляцією передсердь, які мають порушення функції нирок. За даними рандомізованих клінічних досліджень (РКИ) продемонстровано переваги призначення нових пероральних антикоагулянтів (НОАК) порівняно з варфарином. Окрім того, з огляду на те, що НОАК виводяться в тому числі і нирками, при наявності клінічно значущої ХХН має проводитися корекція дози.

Данське когортне дослідження за участю пацієнтів з ФП і хронічною хворобою нирок (ХХН) (n=132 372) показало, що при хронічній нирковій недостатності відзначається значуще підвищення частоти як кровотеч, так і інсульту та інших тромбоемболічних ускладнень (Olesen J.V. et al., 2012). При цьому відомо, що НОАК значно різняться між собою за значущістю ниркового шляху екскреції препарату: так, нирками виводиться 85% прийнятої дози дабігатрану, 33% – ривароксабану і 27% – апіксабану. У ході субаналізу результатів дослідження ARISTOTLE (Hohnloser S.H. et al., 2012), у якому вивчалися результати лікування апіксабаном залежно від ниркової функції, було чітко показано, що апіксабан був ефективнішим у плані профілактики інсульту/СЕ при будь-якій швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та асоціювався з меншою кількістю великих кровотеч, аніж варфарин, у всіх підгрупах, виділених залежно від ШКФ (>80 мл/хв, >50–80 мл/хв, ≤50 мл/хв). В опублікованій у 2019 р. оновленій на-

станові АНА/АСС/НRS з ведення пацієнтів з ФП (January C.T. et al.) вказується, що у пацієнтів з ФП, які перебувають на діалізі, для пероральної антикоагуляції доцільно призначати варфарин або апіксабан.

У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (ШКФ 15–29 мл/хв), а також у осіб з рівнем сироваткового креатиніну ≥ 133 мкмоль/л апіксабан призначається в дозі 2,5 мг 2 р./добу. При призначенні ПОАК пацієнтам з патологією нирок стан ниркової функції необхідно контролювати в динаміці. Строк повторного контрольного огляду і лабораторного моніторингу визначається за формулою, в якій значення кліренсу креатиніну необхідно поділити на 10. Отримане число відповідатиме кількості місяців, через яку необхідно повторити аналізи.

Оцінка безпечності застосування НОАК у коморбідних пацієнтів з випадками шлунково-кишкової кровотечі

Проблема ведення коморбідних хворих на даний час є обговоренням на медичних форумах різних рівнів: від щоденних ранкових лікарських конференцій до всесвітніх наукових майданчиків. Причиною цього є зростання смертності від ЖКК. Серед людей старше 65 років 10–20% регулярно приймають НПЗП. За даними Комітету з контролю за лікарськими препаратами США, НПЗП-гастропатія – ерозивно-виразкове ураження гастродуоденальної слизової оболонки – щорічно стає причиною 100–200 тис. госпіталізацій та 10–20 тис. смертельних випадків.

Метааналіз (L. Loffredo et al., 2015), до якого був включений едоксабан, показав, що в порівнянні з варфарином сумарно НОАК статистично значимо збільшують ризик шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) (ОР=1,23; 95%-й ДІ: 1,03–1,46; $p=0,01$). Ризик ШКК підвищували ривароксабан (ОР=1,46; 95%-й ДІ: 1,2–1,8; $p<0,001$), високі дози едоксабану (ОР=1,22; 95%-й ДІ: 1,01–1,47; $p=0,038$) і дабігатрана етексилату (ОР=1,50; 95%-й ДІ: 1,20–1,88; $p<0,001$). Не впливали на ризик ШКК едоксабан та дабігатрана етексилат у низьких дозах (що певною мірою знизило їх ефективність). Апіксабан виявився єдиним препаратом, для повної дози якого не зафіксовано збільшення ризику подібної кровотечі (ОР=0,89; 95%-й ДІ: 0,70–1,15; $p=0,37$), при переважній ефективності у профілактиці інсульту [18]. Аналогічні результати отримані щодо його застосування за іншими показаннями (лікування гострої венозної тромбоемболії, первинна і вторинна профілактика в ортопедії) [17].

У метааналізі D. Capodanno та співавт. (2013) при безумовно вищій ефективності НОАК порівняно з варфарином параметри їхньої безпеки виглядають неоднорідно: відзначається гетерогенністю в аналізованих дослідженнях, що потребує додаткової індивідуальної оцінки кожного препарату. Цікаво, що, незважаючи на неоднозначні результати безпеки, автори вказують на НОАК як на препарати першої лінії при виборі антикоагулянтного лікування у пацієнтів з ФП [19].

Висновок. На основі аналізу наведених вище досліджень можна зробити висновки, що вибір препарату з антикоагулянтною активністю та визначення його дози для пацієнтів із нФП залежать від клінічної картини та залишається на розсуд лікаря. У пацієнтів літнього віку із нФП апіксабан запобігає більшій кількості інсультів та пов'язаний із меншим ризиком великих кровотеч порівняно з варфарином. Терапія ривароксабаном не поступається ефективності та безпеці терапії варфарином у пацієнтів із ФП. Заміна варфарину ефективними та безпечнішими альтернативами, як-от едоксабан, є вдалою нагодою покращити клінічні результати. Призначаючи той чи інший НОАК, лікар ставить перед собою мету захистити пацієнта від виникнення інсульту і водночас мінімізувати ризик розвитку кровотеч і низки інших побічних ефектів антикоагулянтної терапії. На цей час як у клінічних дослідженнях (ARISTOTLE), так і в реальній клінічній практиці (ARISTOPHANE) були переконливо доведені ефективність і висока безпека апіксабану порівняно з варфарином у плані зниження ризику інсульту/СЕ і кровотеч відповідно. Крім того, на сьогодні продовжуються клінічні випробування з метою подальшого розширення потенційної сфери клінічного застосування апіксабану, в тому числі в педіатричній (профілактика та лікування тромбозів у дітей – 4 дослідження) та онкологічній практиці (профілактика та лікування тромбозів у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями – 11 досліджень). Вибір саме апіксабану для проведення таких досліджень є ще одним яскравим свідченням найвищого профілю ефективності та безпеки даного препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. <https://www.webcardio.org/Forums/Thread.aspx?pageid=5&mid=34&itemID=7&thread=137>
2. https://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2011-02-01/11RLUANP.pdf

3. <https://www.umj.com.ua/article/175988/nekla-panna-fibrilyatsiya-peredserd-porivnyannya-efektiv-dabigatranu-ta-varfarinu>
4. [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[15645\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[15645])
5. <https://health-ua.com/article/62732-strategiya-viboru-antikoagulyantno-terap--upatcntv-zneklapannoyu-fbrilyatcyu>
6. [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[37964\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[37964])
7. <https://health-ua.com/article/68112-edoksaban-dovedena-efektivnst-dostovrna-bez-peka-taperevagi-zastosuvannya>
8. <https://doctorthinking.org/2021/01/atrial-fibrillation/>
9. <https://health-ua.com/article/67759-antikoagulyanti-dlya-chogo-potrnb-rekomendatc>
10. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=8010>
11. <https://health-ua.com/article/35805-varfarinndukovanij-nekroz-shkri>
12. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudkhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5 (4): 480–86.
13. <https://www.pfizerpro.com.ua/therapy-areas/cardiovascular/anticoagulant-therapy>
14. <https://clincasequest.academy/anticoagulant-dose/>
15. <https://www.health-medix.com/articles/misteztvo/2013-07-24/kontrol.pdf>
16. <https://journaldoctor.ru/catalog/kardiologiya/antikoagulyantnaya-terapiya-tochka-zreniya-gastroenterologa/>
17. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. 2013. Vol. 15. N 5. P. 625-651.
18. Loffredo L., Perri L., Violi F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: meta-analysis of interventional trials // *Dig. Liver Dis*. 2015. Vol. 47. N 5. P. 429-431.
19. Capodanno D., Capranzano P., Giacchi G., Calvi V. et al. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis of 50,578 patients // *Int. J. Cardiol*. 2013. Vol. 167. No. 4. P. 1237-1241.

SUMMARY

COMPARISON OF THE EFFICACY AND SAFETY OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS WITH WARFARIN

Kovalenko S.O., Bondur V.V.

Bogomolets National Medical University
Kyiv, Ukraine

Introduction. Atrial fibrillation (AF) is one of the most common types of arrhythmia in adults worldwide. In addition to an increased risk of mortality, myocardial infarction, worsening heart failure, and cardiomyopathy, 20–50% of patients with AF have a significantly increased risk of stroke; nearly a quarter of all strokes in the elderly are associated with AF.

Goal. To draw conclusions about the effectiveness of NOACs (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) and the traditional drug warfarin as anticoagulant therapies in patients with nonvalvular atrial fibrillation (nAF), based on studies presented in the literature. Additionally, to assess the safety of NOACs relative to each other, according to safety endpoints, and to evaluate the risk-benefit profile of NOACs use in patients with chronic kidney disease.

Materials and methods. A literature search was conducted, and relevant studies were reviewed. The reference list includes relatively recent publications, as well as large-scale studies and papers from expert centers.

Results and discussion. Rivaroxaban therapy is non-inferior in efficacy and safety to warfarin therapy in patients with AF. Replacing warfarin with effective and safer alternatives, such as edoxaban, presents an opportunity to improve clinical outcomes. When prescribing a specific DOAC, the physician aims to protect the patient from stroke while minimizing the risk of bleeding and other adverse effects of anticoagulant therapy. To date, both in clinical trials (ARISTOTLE) and in real clinical practice studies (ARISTOPHANE) have convincingly demonstrated the efficacy and high safety of apixaban compared to warfarin in reducing the risk of stroke/systemic embolism (SE) and bleeding. In addition, ongoing clinical trials aim to expand the potential indications for apixaban, including its use in pediatrics (prevention and treatment of thrombosis in children – 4 studies) and oncology (prevention and treatment of thrombosis in patients with malignant neoplasms – 11 studies).

Conclusions. Based on the analysis of the aforementioned studies, the selection of an anticoagulant and its dosage for patients with nonvalvular atrial fibrillation (nAF) depends on the clinical presentation and remains at the physician's discretion. The choice of apixaban in these studies further reinforces its superior efficacy and safety profile.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulants, chronic kidney disease, apixaban.

АВТОРСЬКА ДОВІДКА

Коваленко Софія Олегівна

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Молодіжна платформа
Адреса: проспект Берестейський, 34, Київ, 02000
Моб.: +380963027156
E-mail: sofa.kovalenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5686-8699>

Kovalenko Sofiia

Bogomolets National Medical University
Youth Platform
Address: Beresteyskyi Avenue, 34, Kyiv, Ukraine, 02000
Mob: +380963027156
E-mail: sofa.kovalenko@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5686-8699>

Бондур Віталій Вольдемарович

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Доцент кафедри фармакології НМУ імені О.О. Богомольця
Адреса: Берестейський проспект, 36, Київ, 02000
Моб.: +380955196001
E-mail: vitaliy.bondur@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5428-1331>

Bondur Vitalii

Bogomolets National Medical University
Associate Professor of the Department of Pharmacology
Address: Beresteyskyi Avenue, 36, Kyiv, 02000
Mob: +380955196001
E-mail: vitaliy.bondur@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5428-1331>

Отримано / Received 12.08.2024

Рецензовано / Revised 26.08.2024

Прийнято до друку / Accepted 09.09.2024