



Кармильцына А.М.¹ ✉, Куксенко Ю.А.², Бутолина Ю.К.³, Хечумян А.Г.⁴, Елисеев А.В.²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

³ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Эффективность новых оральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином в разных возрастных группах пациентов с фибрилляцией предсердий: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Кармильцына А.М., Куксенко Ю.А., Бутолина Ю.К.; сбор и обработка материала – Хечумян А.Г., Елисеев А.В.; статистическая обработка данных – Куксенко Ю.А., Бутолина Ю.К.; написание текста – Елисеев А.В., Хечумян А.Г.; редактирование – Кармильцына А.М.

Подана: 17.04.2024

Принята: 13.06.2024

Контакты: anna.karmiltsyna@rambler.ru

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) значительно увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, особенно инсульта, что делает антикоагулянтную терапию критически важной для предотвращения данных осложнений. В статье подробно рассматривается ФП, наиболее частая устойчивая форма аритмии, представляющая собой значительную проблему для общественного здравоохранения глобального масштаба. Сосредоточиваясь на данных о частоте новых случаев ФП за период с 2009 по 2022 г., исследование анализирует возрастные характеристики пациентов при первичном скрининге. Объектом изучения стала группа из 8429 человек в возрасте от 45 до 69 лет, не сталкивавшихся до этого с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ФП. В ходе исследования было обнаружено, что с увеличением возраста пациентов риск развития ФП значимо возрастает. Также проведено сравнение традиционных антикоагулянтов, включая варфарин, с новыми оральными антикоагулянтами (НОАК). Основываясь на данных из крупных клинических исследований, анализируется эффективность, безопасность и воздействие на качество жизни пациентов обеих групп препаратов. Результаты подтверждают, что НОАК обладают лучшим профилем эффективности и безопасности по сравнению с варфарином, предлагая важные преимущества, включая уменьшенный риск серьезных кровотечений и улучшение качества жизни пациентов. Полученные данные и выводы могут послужить для разработки стратегий общественного здравоохранения и предложения целевых мер профилактики, адаптированных к возрастным группам, наиболее подверженным риску.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, новые оральные антикоагулянты, варфарин, качество жизни пациентов, тромбоэмболические осложнения, инсульт, риск кровотечений, клинические исследования

Anna M. Karmiltsyna¹ ✉, Yuliya A. Kuksenko², Yuliya K. Butolina³, Andrey G. Khechumyan⁴, Alexandr V. Eliseev²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

⁴ Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Efficacy of New Oral Anticoagulants Compared to Warfarin in Different Age Groups of Patients with Atrial Fibrillation: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Anna M. Karmiltsyna, Yuliya A. Kuksenko, Yuliya K. Butolina; collection and processing of material – Andrey G. Khechumyan, Alexandr V. Eliseev; statistical data processing – Yuliya A. Kuksenko, Yuliya K. Butolina; text writing – Alexandr V. Eliseev, Andrey G. Khechumyan; editing – Anna M. Karmiltsyna.

Submitted: 17.04.2024

Accepted: 13.06.2024

Contacts: anna.karmiltsyna@rambler.ru

Abstract

Atrial fibrillation significantly increases the risk of thromboembolic complications, especially stroke, making anticoagulant therapy critically important for preventing these complications. This paper provides a detailed examination of atrial fibrillation (AF), the most common persistent form of arrhythmia, representing a significant global public health issue. Focusing on data regarding the incidence of new AF cases from 2009 to 2022, the study analyzes the age characteristics of patients at initial screening. The subject group consisted of 8,429 individuals aged 45 to 69 years who had not previously encountered cardiovascular diseases and atrial fibrillation. The research found that the risk of developing AF significantly increases with patient age. A comparison of traditional anticoagulants, including warfarin, with new oral anticoagulants (NOACs) was also conducted. Based on data from major clinical trials, the efficacy, safety, and impact on patients' quality of life of both drug groups are analyzed. The results confirm that NOACs possess a better efficacy and safety profile compared to warfarin, offering significant advantages, including a reduced risk of serious bleeding and improved quality of life for patients. The findings and conclusions can serve in the development of public health strategies and the proposal of targeted prevention measures, adapted to age groups most at risk.

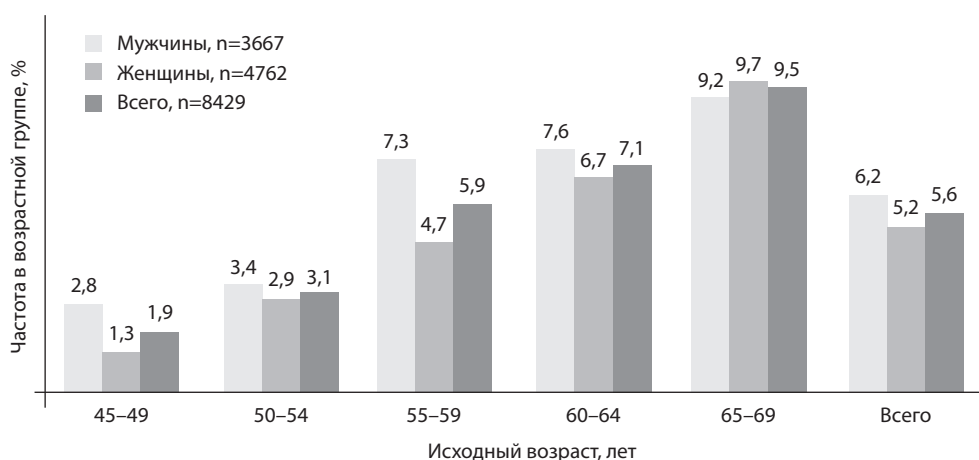
Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, new oral anticoagulants, warfarin, quality of life of patients, thromboembolic complications, stroke, bleeding risk, clinical research

■ ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частой формой устойчивой аритмии. Данное заболевание затрагивает миллионы людей по всему миру, становясь значительной проблемой общественного здравоохранения. На рисунке представлены данные о частоте новых случаев ФП, зафиксированных в период с 2009 по 2022 г., в зависимости от возраста пациентов на момент первичного скрининга. Анализ был проведен в группе людей в возрасте от 45 до 69 лет ($n=8429$), ранее не имевших сердечно-сосудистых заболеваний и ФП [1]. Наблюдение позволило установить, что частота возникновения ФП возрастает с увеличением возраста пациентов, причем данная тенденция является статистически значимой ($p<0,001$) для всех исследуемых подгрупп, включая мужчин, женщин и общую выборку.

ФП характеризуется нерегулярными и часто слишком быстрыми сердечными сокращениями. При ФП нарушение нормального ритма сердечных сокращений приводит к тому, что кровь не полностью выталкивается из предсердий, что может способствовать образованию тромбов. Если такой тромб оторвется и переместится к мозгу, это может привести к блокировке кровеносного сосуда и инсульту [2]. Антикоагулянтная терапия – это метод лечения, направленный на предотвращение образования тромбов в кровеносных сосудах, которые могут привести к серьезным осложнениям, таким как инсульт, тромбоз глубоких вен и легочная эмболия. Этот тип терапии особенно важен для контроля ФП [3].

Согласно исследованиям [4], ФП увеличивает риск инсульта примерно в 5 раз, при этом инсульты, связанные с таким состоянием, зачастую оказываются более тяжелыми и сопровождаются высокой смертностью и инвалидностью. По данным медицинских исследований [5], около 15% всех случаев инсульта приходятся на пациентов с ФП. Инсульты, вызванные ФП, в 2 раза чаще приводят к смертельному исходу в первый месяц после приступа, по сравнению с инсультами иной этиологии, и около 60% пациентов, переживших такой инсульт, страдают от тяжелой инвалидности в течение года после приступа. Следовательно, цель антикоагулянтной



Возрастная динамика развития ФП: анализ популяционного скрининга, 2009–2022 гг.
Age dynamics of AF development: analysis of population screening, 2009–2022

терапии (АТ) – снизить свертываемость крови, тем самым минимизируя риск образования опасных тромбов.

Традиционно в качестве стандарта АТ использовались варфарин и другие витамин-К-антагонисты, которые требуют регулярного мониторинга и коррекции дозы для поддержания эффективности лечения и минимизации риска кровотечений [6]. Однако эти средства имеют множество ограничений, включая вопросы совместимости с пищей и другими лекарственными препаратами, а также необходимости в частом мониторинге международного нормализованного отношения (МНО) – показателя, который отражает скорость свертывания крови пациента – для предотвращения как гипокоагуляции, так и гиперкоагуляции.

За последние десятилетия был сделан значительный прогресс в разработке новых оральных антикоагулянтов (НОАК), которые обеспечивают более предсказуемый эффект, не требуют регулярного мониторинга уровня коагуляции и имеют меньше пищевых и лекарственных побочных эффектов по сравнению с варфарином. НОАК, включая дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, демонстрируют сравнимую или даже большую эффективность в предотвращении инсультов у пациентов с ФП, при этом имея сопоставимый или более низкий риск кровотечений [7].

Целью настоящей работы является сравнение НОАК с традиционным антикоагулянтом варфарином для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, анализируя их эффективность, безопасность и влияние на качество жизни пациентов.

■ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР И РАЗВИТИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

История АТ началась в начале XX в., когда впервые были открыты вещества, обладающие способностью предотвращать свертывание крови [8]. В этот период была заложена основа для развития современных антикоагулянтов. Одним из самых ранних и до сих пор широко используемых препаратов является гепарин, впервые введенный в клиническую практику в 1930-х гг. Гепарин быстро доказал свою эффективность, однако его применение требовало внутривенного введения и постоянного мониторинга, что ограничивало его использование в долгосрочной терапии.

РевOLUTIONНЫМ шагом в области АТ стало использование варфарина в 1950-х гг. Варфарин – производное кумарина. Он был открыт, когда исследователи выяснили [9], что некоторые соединения, содержащиеся в клевере, вызывают кровотечения у скота. Варфарин блокирует синтез витамина К-зависимых факторов свертывания крови в печени, тем самым предотвращая образование тромбов. Благодаря возможности перорального приема и доказанной эффективности применение варфарина стало «золотым стандартом» в лечении и профилактике тромбоэмболических заболеваний на протяжении многих десятилетий.

Тем не менее варфарин имеет ряд ограничений [10], включая необходимость в регулярном мониторинге МНО для обеспечения его эффективности и безопасности, а также его взаимодействие с пищей и другими лекарственными средствами. Поэтому лечение варфарином – трудоемкий процесс как для пациентов, так и для врачей. Например, исследования [11, 12] показывают, что только около 55–60% времени пациенты находятся в оптимальном терапевтическом диапазоне при лечении варфарином.

Эти ограничения создали необходимость в разработке новых антикоагулянтов, которые могли бы обеспечить более стабильный эффект без необходимости в постоянном наблюдении пациента.

Ответом на эту проблему стало появление НОАК в начале XXI в. НОАК, включая дабигатран (ингибитор тромбина) и ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (ингибиторы фактора Ха), которые были разработаны для прямого воздействия на конкретные компоненты системы свертывания крови [13]. Перечисленные препараты демонстрируют предсказуемую фармакокинетику, что позволяет избежать регулярного лабораторного контроля и делает их использование более удобным для пациентов.

Появление НОАК значительно изменило практику АТ, предоставив врачам и пациентам более широкий выбор сценариев лечения. Они открыли новые перспективы в управлении тромбозомболическим риском, особенно для пациентов, у которых традиционная терапия варфарином была затруднена. НОАК стали важным дополнением к арсеналу средств для профилактики инсульта и других тромбозомболических осложнений.

■ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Традиционные антикоагулянты, включая варфарин, действуют путем блокировки витамина К, необходимого для синтеза нескольких факторов свертывания крови в печени [14]. Это приводит к уменьшению производства факторов свертывания II, VII, IX и X, а также белков С и S, что в свою очередь замедляет процесс свертывания крови.

Одним из ключевых аспектов управления терапией варфарином является мониторинг МНО. Чтобы поддерживать антикоагулянтный эффект варфарина в пределах безопасного диапазона (обычно находится между 2,0 и 3,0) [15], пациентам регулярно требуются анализы крови для измерения данного показателя. Оптимальная концентрация активного вещества обеспечивает баланс между предотвращением тромбоза и минимизацией риска кровотечений.

Также варфарин характеризуется высоким потенциалом взаимодействия с пищей и другими лекарственными средствами [16], что осложняет контроль над процессом лечения. Продукты питания, богатые витамином К, такие как зеленые листовые овощи, могут снизить эффективность варфарина [17], требуя корректировки дозировки. Аналогично многие лекарства, включая антибиотики, противогрибковые средства и препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, могут взаимодействовать с варфарином, увеличивая или уменьшая его антикоагулянтный эффект [18]. Кроме того, варфарин демонстрирует значительную индивидуальную вариабельность реакции у пациентов [19]. Эта вариабельность может быть обусловлена множеством факторов, включая генетические особенности, возраст, массу тела, сопутствующие заболевания и стиль жизни.

В отличие от варфарина, НОАК предлагают более избирательный механизм действия, направленный на конкретные факторы свертывания крови [20]. Дабигатран прямо ингибирует тромбин (фактор IIa), критически важный фермент в каскаде свертывания крови, который превращает фибриноген в фибрин и стимулирует формирование тромба. Ривароксабан, апиксабан и эдоксабан действуют как ингибиторы фактора Ха, другого ключевого компонента в процессе свертывания, что препятствует

образованию тромбина и формированию тромба. Именно эти прямые механизмы действия НОАК обеспечивают более предсказуемый антикоагулянтный эффект и, соответственно, уменьшают необходимость в регулярном контроле состояния пациента.

Фармакокинетика НОАК характеризуется быстрым началом действия, предсказуемостью антикоагулянтного эффекта, что делает их удобными для клинического применения. Дабигатран, например, после перорального приема, быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме крови в течение 1–2 часов [21]. Ривароксабан и апиксабан также быстро абсорбируются, обеспечивая начало действия в течение нескольких часов после приема дозы [22].

Фармакодинамика НОАК отличается высокой специфичностью и селективностью к своим мишеням, что обеспечивает их высокую эффективность и позволяет избежать многих побочных эффектов, ассоциированных с варфарином [23]. Стоит отметить, что подобные препараты демонстрируют относительно короткий период полувыведения, что является важным преимуществом в клинической практике. Например, период полувыведения дабигатрана составляет около 12–17 часов у пациентов с нормальной функцией почек, что позволяет быстро корректировать антикоагулянтный эффект [24]. Аналогично ривароксабан и апиксабан имеют период полувыведения в диапазоне от 5 до 13 часов в зависимости от состояния функции почек [25, 26].

Однако, несмотря на преимущества, важно отметить, что НОАК требуют осторожности в применении при наличии проблем функции почек или печени, поскольку эти нарушения могут влиять на метаболизм и выведение препаратов, потенциально увеличивая риск кровотечений [27]. Например, для дабигатрана рекомендуется корректировка дозы или применение с осторожностью, если у пациента умеренные или тяжелые нарушения функции почек. Аналогичные рекомендации применимы к ривароксабану и апиксабану, у которых снижение функции почек также требует адаптации дозировки [28].

■ СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Анализ НОАК в сравнении с традиционными антикоагулянтами, в особенности варфарином, основан на данных крупных клинических исследований, таких как RE-LY (дабигатран против варфарина) [28–32], ROCKET AF (ривароксабан против варфарина) [33–37], ARISTOTLE (апиксабан против варфарина) [38–41] и ENGAGE AF-TIMI 48 (эдоксабан против варфарина) [42–47].

Исследование [28] RE-LY является одним из первых и самых значительных, демонстрирующих преимущества НОАК над варфарином. В этом исследовании участвовало более 18 000 пациентов с ФП, которым случайным образом был назначен либо дабигатран (110 мг или 150 мг дважды в день), либо варфарин. Результаты показали, что дабигатран в дозировке 150 мг дважды в день был эффективнее варфарина, риск инсульта и системных эмболий снижался до 35% по сравнению с варфарином, при этом значительно снижая риск интракраниальных кровотечений. При этом дабигатран в дозе 110 мг показал снижение риска кровотечений порядка 20% по сравнению с варфарином.

В исследовании [33] ROCKET AF ривароксабан продемонстрировал снижение риска инсульта и эмболии на 21% по сравнению с варфарином, при сопоставимом общем риске кровотечений. ARISTOTLE показало, что апиксабан снижает риск



обильных кровотечений на 31% и риск смерти от всех причин на 11% по сравнению с варфарином.

Результаты исследования [42] ENGAGE AF-TIMI 48 подтвердили преимущества эдоксабана, особенно в отношении снижения риска кровотечений. Так, эдоксабан при дозе 60 мг ежедневно снижал риск обильных кровотечений примерно на 20% по сравнению с варфарином. Кроме того, исследование выявило сопоставимую эффективность обоих препаратов в предотвращении инсультов и тромбоэмболических осложнений, при этом риск ишемических инсультов у пациентов, получавших эдоксабан, был на 1% ниже, чем у пациентов на варфарине.

Метаанализ [48] показал, что НОАК в целом снижают риск инсульта и системной эмболии на 19% по сравнению с варфарином, снижают риск геморрагического инсульта на 51% и общей смертности на 10%, при этом имея сопоставимый риск обильных кровотечений.

Долгосрочное наблюдение [49] предоставило доказательства безопасности и эффективности НОАК в долгосрочной перспективе. В этом исследовании, охватывающем более 100 000 пациентов с ФП, было обнаружено, что использование НОАК связано с 19%-ным снижением риска инсульта и 52%-ным снижением риска кровотечений, а также с 10%-ным снижением общей смертности по сравнению с варфарином.

Исследование [50] PIONEER AF-PCI, сфокусированное на пациентах, которым было проведено перкутанное коронарное вмешательство, показало, что ривароксабан в сочетании с антиагрегантной терапией ассоциирован с 47%-ным снижением риска кровотечений по сравнению с тройной терапией, включающей варфарин, без статистически значимого увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализы [33–42], направленные на сравнение эффективности и безопасности апиксабана и ривароксабана у пациентов с фибрилляцией, выявили, что оба препарата обеспечивают сопоставимую эффективность в предотвращении инсультов, с апиксабаном – до 21% ниже риск кровотечений по сравнению с ривароксабаном, подчеркивая различия в профилях безопасности и толерантности между этими двумя НОАК.

■ ОБСУЖДЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В области АТ для лечения ФП наблюдается значительный прогресс, подтвержденный множеством клинических исследований и анализов. Эти исследования демонстрируют эффективность и безопасность НОАК по сравнению с варфарином. НОАК могут предложить сопоставимую, а в некоторых аспектах даже более высокую эффективность в предотвращении инсультов при ФП, при этом имея меньший риск серьезных кровотечений.

Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, существующие работы имеют ряд ограничений и подчеркивают необходимость дальнейших исследований в этой области. Во-первых, большинство клинических испытаний сосредоточено на пациентах с ФП без серьезных сопутствующих заболеваний, что может ограничивать обобщаемость результатов на более широкую популяцию. Во-вторых, необходимы дополнительные исследования безопасности и эффективности НОАК в долгосрочной перспективе, особенно у пациентов с множеством сопутствующих заболеваний или нарушениями функции выделительной системы. Кроме того, сравнение прямых эффектов различных НОАК друг с другом остается недостаточно изученным, что

подчеркивает потребность в исследованиях, направленных на определение оптимального выбора лекарственного средства для конкретного пациента. В частности, требуются серьезные исследования для оценки влияния НОАК на различные группы населения, в том числе склонных к риску осложнений пациентов. Кроме того, необходимо изучить оптимальные стратегии управления антикоагулянтной терапией для минимизации риска кровотечений, в том числе разработать новые подходы к реверсии действия НОАК в случае возникновения кровотечений.

В целом перспективы развития и внедрения НОАК в клиническую практику весьма обнадеживающие. Учитывая их преимущества и удобство использования, ожидается, что НОАК будут играть все более значимую роль в лечении и профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Однако для оптимизации лечебных стратегий необходимо дальнейшее изучение механизмов действия НОАК, разработка более точных дозировок и режимов приема.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования подтверждают значительные преимущества НОАК перед традиционными антикоагулянтами в управлении ФП. Преимущества вместе с повышением качества жизни пациентов делают НОАК предпочтительным выбором в лечении данного состояния.

По мнению авторов, НОАК являются значительным шагом вперед в АТ, но их оптимальное использование требует индивидуализированного подхода, основанного на последних научных исследованиях и клинических рекомендациях. Продолжение исследований в этой области обещает дальнейшие улучшения в лечении и профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, повышение их качества жизни и уменьшение риска осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shapkina M.Y., et al. Dynamics of atrial fibrillation frequency in the Russian population sample over 13 years of observation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2022, vol. 21, no 8, pp. 23–33. (in Russian)
2. Plavunov N.F., Gaponova N.I., Kadyshhev V.A., et al. Clinical and statistical analysis of patients with atrial fibrillation. *Archive of Internal Medicine*, 2018, No. 5 (43). (in Russian)
3. Toirov M.Sh., Orzikulova Sh.A. Anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *Ta'lim va rivojlanish tahlili online scientific journal*, 2022, vol. 2, no 10, pp. 225–233. (in Russian)
4. Akobyas S.G., et al. Sleep apnea disorders in patients with atrial fibrillation. *Herald of Arrhythmology*, 2017, no 90, pp. 39–46. (in Russian)
5. Yanishevsky S.N., Golokhvastov S.Y., Tsygan N.V. The problem of intracranial hemorrhages in patients treated with oral anticoagulants. Modern therapy possibilities. *Proceedings of the Russian Military Medical Academy*, 2021, vol. 40, no 54, pp. 124–132. (in Russian)
6. Kumano O., Akatsuchi K., Amiral J. Updates on anticoagulation and laboratory tools for therapy monitoring of heparin, vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. *Biomedicines*. 2021, vol. 9, no 3, pp. 264.
7. Panina Y.N., Vishnevsky V.I. Anticoagulant therapy for chronic kidney disease and atrial fibrillation in elderly patients (literature review). *Current Problems of Medicine*, 2021, vol. 44, no 3, pp. 286–295. (in Russian)
8. Musakeev A.O., et al. Modern aspects of anticoagulant therapy in medical clinical practice (literature review). *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*, 2020, vol. 20, no 5, pp. 131–136. (in Russian)
9. Schofield F.W. Damaged sweet clover; the cause of a new disease in cattle simulating haemorrhagic septicemia and blackleg. *J Am Vet Med Ass: journal*. 1924, vol. 64, pp. 553–556.
10. Pavlova T.V., Vorontsova S.A., Duplyakov D.V. Management of patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention: Results of the AUGUSTUS study. *Cardiology: News. Opinions. Education*, 2019, no 3 (22), pp. 56–64. (in Russian)
11. Al-shaer M.H.E. et al. Evaluation of time in therapeutic range in patients receiving warfarin therapy in Zagazig University Hospital. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*. 2021, vol. 8, no 2, pp. 2593–2603.
12. Defoe K., Wichtart J., Leung K. Time in therapeutic range using a nomogram for dose adjustment of warfarin in patients on hemodialysis with atrial fibrillation. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2021, vol. 8, pp. 20543581211046079.
13. Shakhnovich P.G., et al. Acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation: opportunities for using modern anticoagulants. *Arterial Hypertension*, 2014, vol. 20, no 5, pp. 361–369. (in Russian)
14. Kokorina A.A., Sokolova M.O., Slizhov P.A. Mechanisms of action of direct oral anticoagulants. *NEWS*, 2021, vol. 40, no 2, pp. 33–40. (in Russian)

15. Nilamsari W.P. et al. Challenges in Achieving Optimal Warfarin Anticoagulation Control: A Comprehensive Exploration and Proposed Holistic Approaches. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2023.
16. Zhang F. et al. Herb-drug interaction between Styra and warfarin: molecular basis and mechanism. *Phytomedicine*. 2020, vol. 77, pp. 153287.
17. Lovtsova L.V., et al. *Drug interactions in clinical practice*. 2020. (in Russian)
18. Saidova S.A., et al. *Clinical pharmacological approaches to rational use of lipid-lowering drugs*. 2022. (in Russian)
19. Huang Q. et al. Predicting Range of initial warfarin dose based on pharmacometabolomic and genetic inputs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021, vol. 110, no 6, pp. 1585–1594.
20. Heestermans M. et al. Anticoagulants: a short history, their mechanism of action, pharmacology, and indications. *Cells*. 2022, vol. 11, no 20, pp. 3214.
21. Bitsadze V.O., et al. Anticoagulants: dose control methods and inhibitors. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 2022, vol. 16, no 2, pp. 158–175. (in Russian)
22. Ferri N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of DOAC. *Direct Oral Anticoagulants: From Pharmacology to Clinical Practice*. 2021, pp. 27–40.
23. Fredenburgh J.C., Weitz J.I. Factor XI as a target for new anticoagulants. *Hämostaseologie*, 2021, vol. 41, no 2, pp. 104–110.
24. Rubanenko A.O., Rubanenko O.A., Shchukin Y.V. Features of pharmacogenetics of dabigatran: a literature review. *Herald of Arrhythmology*, 2022, vol. 29, no 1 (107), pp. 39–44. (in Russian)
25. Andreev D.A. *Safety and efficacy of rivaroxaban in patients with late-stage chronic kidney disease with indications for anticoagulant therapy*. 2022. (in Russian)
26. Revishvili A.Sh., Sulimov V.A. Atrial fibrillation and flutter (a practical guide). *Cardiology: News. Opinions. Education*, 2022, vol. 10, no 4 (31), pp. 62–79. (in Russian)
27. Alidzhanova M.R., Ivanova A.A. Comparison of the efficacy and safety of oral anticoagulants. *Forcipe*, 2020, vol. 3, no 5, pp. 344–345. (in Russian)
28. Camm A.J. The RE-LY study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs. warfarin. *European heart journal*. 2009, vol. 30, no 21, pp. 2554–2555.
29. Ting C. et al. Evaluation of direct oral anticoagulant prescribing in patients with moderate to severe renal impairment. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021, vol. 27, pp. 1076029620987900.
30. Boehm M. et al. Cardiovascular outcomes, bleeding risk, and achieved blood pressure in patients on long-term anticoagulation with the thrombin antagonist dabigatran or warfarin: data from the RE-LY trial. *European heart journal*. 2020, vol. 41, no 30, pp. 2848–2859.
31. Matthews J. Dabigatran Versus Warfarin in Atrial Fibrillation (RE-LY)-2009. Top Articles in Primary Care. Cham: Springer International Publishing, 2023, pp. 45–48.
32. Millenaar D. et al. Cardiovascular outcomes according to polypharmacy and drug adherence in patients with atrial fibrillation on long-term anticoagulation (from the RE-LY trial). *The American journal of cardiology*. 2021, vol. 149, pp. 27–35.
33. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011, 8, 365(10): 883–91. Epub 2011, Aug 10.
34. Blumer V. et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation enrolled in Latin America: Insights from ROCKET AF. *American Heart Journal*. 2021, no 236, pp. 4–12.
35. Himmelreich J.C.L. et al. Safety and efficacy of apixaban and rivaroxaban versus warfarin in real-world atrial fibrillation patients are similar to their randomized trials: insights from GARFIELD-AF registry. *European Heart Journal*. 2021, vol. 42, Suppl. 1, pp. ehav724.0559.
36. Alberts M.J. et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin among nonvalvular atrial fibrillation patients with obesity and polypharmacy. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2022, vol. 22, no 4, pp. 425–436.
37. Alberts M. et al. Risks of stroke and mortality in atrial fibrillation patients treated with rivaroxaban and warfarin. *Stroke*. 2020, vol. 51, no 2, pp. 549–555.
38. Al-Khatib S.M. et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *European heart journal*. 2013, vol. 34, no 31, pp. 2464–2471.
39. Stanifer J.W. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Circulation*. 2020, vol. 141, no 17, pp. 1384–1392.
40. Berglund E. et al. Effects of apixaban compared with warfarin as gain in event-free time—a novel assessment of the results of the ARISTOTLE trial. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020, vol. 27, no 12, pp. 1311–1319.
41. Dalgaard F. et al. Patients with atrial fibrillation taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants in the ARISTOTLE trial. *Circulation*. 2020, vol. 141, no 1, pp. 10–20.
42. Giugliano R.P. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013, vol. 369, no 22, pp. 2093–2104.
43. Ferrari F. et al. Direct-acting oral anticoagulants in atrial fibrillation: what's new in the literature. *Cardiology in Review*. 2021, vol. 29, no 3, pp. 120–130.
44. De Caterina R. et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017, vol. 69, no 11, pp. 1372–1382.
45. Boriani G. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation at the extremes of body weight: an analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2021, vol. 121, no 2, pp. 140–149.
46. Vilain K. et al. Cardiovascular and bleeding-related hospitalization rates with edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation based on results of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020, vol. 13, no 11, pp. e006511.
47. Patel S.M. et al. Evaluation of the atrial fibrillation better care pathway in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Europace*. 2022, vol. 24, no 11, pp. 1730–1738.
48. Waranugraha Y. et al. Direct comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of real-world evidences. *The Egyptian Heart Journal*. 2021, vol. 73, no 1, pp. 70.
49. Ganesan A.N. et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*. 2016, vol. 37, no 20, pp. 1591–1602.
50. Potpara T.S. et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *EP Europace*. 2020, vol. 22, no 1, pp. 33–46.