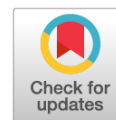


Обзорная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar79746>

Механизмы действия прямых оральных антикоагулянтов



© А.А. Кокорина, М.О. Соколова, П.А. Слизов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлена краткая характеристика препаратов класса прямых оральных антикоагулянтов. Рассматриваются механизмы терапевтического воздействия и пути выведения из организма препаратов-ингибиторов факторов свертывания крови Ха и IIa. Показано, что все они характеризуются высокой селективностью к активным центрам молекул-мишеней, успешно воздействуют на каскад коагуляции и обладают быстрым терапевтическим эффектом. Сравнительный анализ препаратов данного класса показал, что ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан (ингибиторы FXa) и дабигатран (ингибитор фактора IIa) не имеют существенных преимуществ друг перед другом по механизму и скорости воздействия при рассмотрении вне конкретных клинических случаев. Решение о назначении каждого из препаратов требует учета факторов риска для пациента, таких как возраст, наличие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и почек. Приводится сравнение основных характеристик прямых оральных антикоагулянтов и антикоагулянта непрямого действия варфарина. Показано, что в первую очередь преимущество первых связано с незамедлительным фармакологическим ответом. В статье описаны наиболее частые осложнения антикоагулянтной терапии, а также механизмы воздействия специфических и универсальных антидотов, показанных к применению у пациентов с опасным для жизни кровотечением или нуждающихся в срочной операции на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов. Однако подобные нейтрализующие агенты пока не нашли широкого применения, что связано с их высокой стоимостью и малой доступностью. Тем не менее, появление на рынке антикоагулянтов прямого действия несомненно привело к значительному прогрессу в области терапии тромботических и сердечно-сосудистых заболеваний (1 табл., библи.: 28 ист.).

Ключевые слова: андексанет альфа; антикоагулянтная терапия; апиксабан; арипазин; бетриксабан; дабигатран; желудочно-кишечные кровотечения; идаруцизумаб; НОАК; ривароксабан; эдоксабан.

Как цитировать:

Кокорина А.А., Соколова М.О., Слизов П.А. Механизмы действия прямых оральных антикоагулянтов // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 33–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar79746>

Review

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar79746>

Mechanisms of action of new oral coagulants

© Arina A. Kokorina, Margarita O. Sokolova, Pavel A. Slizhov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The article provides a brief description of drugs in the class of direct oral anticoagulants. The mechanisms of the therapeutic effect and the ways of excretion of drugs-inhibitors of blood coagulation factors Xa and IIa are considered. It was shown that all of them are characterized by high selectivity to the active centers of target molecules, successfully affect the coagulation cascade and have a quick therapeutic effect. A comparative analysis of drugs of the class of direct oral anticoagulants showed that rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban (inhibitors of FXa) and dabigatran (inhibitor of factor IIa) do not have significant advantages over each other in terms of mechanism and speed of action. A comparison of the main characteristics of direct oral anticoagulants and the indirect anticoagulant warfarin is presented. It is shown that, first of all, the advantage of the former is associated with an immediate pharmacological response. The decision to prescribe this drug requires consideration of risk factors for the patient, such as age, the presence of chronic diseases of the gastrointestinal tract, liver and kidneys. The article presents the most frequent complications of anticoagulant therapy, as well as the mechanisms of action of specific and universal antidotes indicated for use in patients with life-threatening bleeding or in need of urgent surgery when using direct oral anticoagulants. However, such neutralizing agents have not yet found widespread use due to their high cost and low availability. Nevertheless, the emergence of direct anticoagulants on the market has undoubtedly led to significant progress in the treatment of thrombotic and cardiovascular diseases (1 table, bibliography: 28 refs).

Keywords: andexanet alpha; anticoagulant therapy; apixaban; aripazine; betrixaban; dabigatran; DOACs; edoxaban; gastrointestinal bleeding; idarucizumab; rivaroxaban.

To cite this article:

Kokorina AA, Sokolova MO, Slizhov PA. Mechanisms of action of new oral coagulants. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):33–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar79746>

Received: 10.06.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 29.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Появление оральных антикоагулянтов прямого действия открыло новую эру в лечении тромботических и сердечно-сосудистых заболеваний. Ингибиторы витамина К, такие как варфарин, характеризуются замедленным началом действия, узким терапевтическим окном и необходимостью в постоянном мониторинге системы гемостаза. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) представляются более безопасными в связи с фармакологическими преимуществами, такими как быстрое развитие терапевтического эффекта, предсказуемый антикоагулянтный эффект, минимальная фармакокинетическая и фармакодинамическая вариабельность среди различных групп пациентов [1]. В зависимости от молекулы-мишени среди ПОАК выделяют ингибиторы фактора (Fxa) и фактора IIa (тромбина).

Ингибиторы Fxa

Активированный фактор свертывания крови X (фактор Стюарта–Прауэр, Fxa) является подходящей мишенью для препаратов антикоагулянтной терапии. Его функция начинается с того, что от центра молекулы фактора X протеолитически отщепляется основной трипептид Arg140–Lys141–Arg142, а также расщепляется связь Arg194–Ile195, что приводит к генерации его активной формы Fxa. После активации Fxa связывается с фактором свертывания V на фосфолипидной поверхности клеточной мембраны тромбоцитов, образуя комплекс протромбиназы, который в присутствии ионов Ca^{2+} катализирует превращение протромбина в тромбин. Таким образом, ингибирование Fxa опосредованно ограничивает процесс образования фибринового сгустка.

ПОАК, ингибирующие Fxa, представляют собой малые молекулы, которые быстро и обратимо связываются с активным сайтом Fxa, что даже отмечается в их названии (наименованием «xabans» буквально обозначают препараты, блокирующие Xa), демонстрируя высокую селективность по сравнению с другими сериновыми протеазами, включая прочие ферменты системы крови и пищеварения [2]. Активный сайт Fxa состоит из 4 карманов (S1–S4), которые важны для селективного связывания с лигандом. Ингибирование Fxa ПОАК опосредовано связыванием препаратов с сайтами S1 и/или S4, что препятствует его функционированию в системе свертывания крови.

Ривароксабан (Xarelto®; Bayer Pharma AG, Германия) представляет собой селективный прямой ингибитор Fxa с молекулярной массой 436 г/моль. Он ингибирует свободный Fxa, а также связанный с тромбином и находящийся в составе протромбиназы. Абсолютная биодоступность ривароксабана при пероральном приеме относительно высока (80–100 %) и в случае приема 10 мг не зависит от приема пищи, однако при приеме натощак дозы 20 мг биодоступность ривароксабана снижается до 66 %. Препарат имеет низкое или умеренное сродство к периферическим тканям и связывается с белками плазмы на 92–95 %.

Период полувыведения составляет 5–9 ч у молодых и 11–13 ч у пожилых пациентов, что преимущественно связано со снижением функции почек с возрастом. Общий клиренс при этом составляет порядка 10 л/ч [3].

При приеме внутрь 36 % дозы ривароксабана выводится в неизменном виде с мочой при помощи переносчиков — белка BCRP (breast cancer resistance protein) и Р-гликопротеина (Pgp) [4]. Две трети вещества метаболизируется, в том числе ферментами системы цитохрома P450 (CYP) — CYP3A4/5 и CYP2J2 — около 18 и 14 % соответственно. Не связанный с CYP гидролиз амидных связей составляет 14 % от общего элиминирования ривароксабана. Метаболиты при этом выводятся почками и гепатобилиарной системой [3].

Ривароксабан был первым препаратом, нацеленным на ингибирование Fxa при пероральном пути доставки, в связи с чем в настоящее время его эффект наиболее изучен.

Апиксабан (Eliquis®; Bristol-Myers Squibb, Pfizer Inc., США) представляет собой низкомолекулярный селективный ингибитор Fxa с молекулярной массой 459,5 г/моль, который ингибирует как свободный, так и связанный с тромбином Fxa, а также активность протромбиназы. Апиксабан имеет более чем 30 000-кратную селективность к Fxa по сравнению с другими протеазами свертывания крови человека и структурно родственными ферментами, участвующими в пищеварении и фибринолизе [5].

Максимальная концентрация апиксабана в плазме крови достигается через 3–4 ч после перорального приема. Абсорбция апиксабана, по-видимому, происходит главным образом в тонкой кишке и постепенно снижается в дистальных отделах. При приеме внутрь доз до 10 мг абсолютная биодоступность апиксабана составляет около 50 % вне зависимости от приема пищи. При этом связывание апиксабана с белками плазмы *in vitro* у человека составляет около 87 %, а общий клиренс — 3,3 л/ч. Период полувыведения составляет около 12 ч, при этом с мочой удаляется порядка 24,5 % дозы 20 мг, основной же механизм удаления — прямая кишечная экскреция. Метаболизм происходит через ферменты цитохрома P450, в особенности CYP3A4/5, а также с незначительным участием CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [6].

Другой препарат данной группы — эдоксабан — был разработан японской фармацевтической компанией Daiichi-Sankyo Inc. под коммерческим названием Lixiana®. У пациентов эдоксабан демонстрировал предсказуемые линейные фармакокинетические параметры и предсказуемую степень антикоагуляции в дозах до 120 мг. При пероральном приеме эдоксабан имеет биодоступность от 50 до 62 %, при этом пиковые концентрации в плазме наблюдаются через 1–2 ч. Значимого влияния приема пищи на фармакокинетику при однократной дозе 60 мг не наблюдается. Связывание с белками плазмы колеблется от 40 до 59 % и относительно постоянно в течение 12 ч. Обычный период полувыведения из плазмы составляет от 8 до 10 ч [7].

Эдоксабан практически не метаболизируется ферментной системой цитохрома P450, что приводит к минимальному лекарственному взаимодействию. Однако на него влияют препараты, которые ингибируют транспортный белок Pgp, который транспортирует эдоксабан обратно в кишечник. Эдоксабан в первую очередь выводится почками (35–50 %) [8].

Эдоксабан, по-видимому, является альтернативным вариантом терапии, но не имеет явных преимуществ перед другими препаратами данного класса [7].

Бетриксабан (Bevuxha®; *Portola Pharmaceuticals Inc.*, США) — первый пероральный ингибитор фактора Ха, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) для профилактики венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов, госпитализированных по поводу острого заболевания, которые подвержены риску тромбоэмболических осложнений [9].

Являясь ингибитором Ха, он схож с другими подобными веществами, однако имеет некоторые отличные от них свойства (таблица). Период полувыведения бетриксабана составляет 19–27 ч, что больше, чем у остальных препаратов этого класса. Бетриксабан имеет быстрое начало действия: максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема. Его биодоступность около 34–35 % при пероральном приеме 80 мг, но снижается при приеме жирной пищи [9, 10]. Связывание препарата с белками крови составляет около 60 %, что ниже данного значения у других ингибиторов Fx_a [9].

Как и в случае эдоксабана, терапевтическая дозировка бетриксабана не зависит от приема ингибиторов или индукторов цитохрома P450, поскольку препарат не подвергается интенсивному метаболизму в печени [11]. При этом бетриксабан является субстратом Pgp, следовательно, может приводить к изменению эффекта терапии при применении индукторов или ингибиторов этого белка [9]. Около 85 % вещества выводится через кишечник в гепатобилиарную систему, что делает препарат небезопасным для пациентов с печеночной недостаточностью. С другой стороны, для бетриксабана характерен низкий почечный клиренс (11 %), что позволяет принимать его при почечной недостаточности.

Таким образом, бетриксабан является наиболее безопасным из существующих ПОАК для пациентов с заболеваниями почек, тем не менее Европейским агентством лекарственных средств он не был рекомендован для использования в клинической практике [12].

Ингибитор Iia

Препаратом, ингибирующим фактор свертывания IIa, является дабигатрана этексилат (*Pradaxa*®; *Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.Kg*), который поступает в организм в качестве пролекарства и полностью гидролизуется до активной формы — дабигатрана — неспецифическими эстеразами в кишечнике, печени и плазме

крови. Дабигатран характеризуется быстрым всасыванием с абсолютной биодоступностью 7 % [13]. Данное вещество было отобрано среди синтезированных структурных аналогов известного ингибитора тромбина на основе данных рентгенографических исследований образованного им комплекса с бычьим тромбином [14]. Как и все ПОАК, он воздействует на каскад коагуляции, блокируя только один фактор свертывания и являясь при этом прямым ингибитором фактора IIa (тромбина) [15]. На территории Российской Федерации препарат одобрен для лечения больных с острыми эпизодами венозных тромбоэмболических осложнений [15]. Активная форма препарата представляет собой липофильную молекулу с молекулярной массой 471 г/моль и оказывает свое действие путем связывания непосредственно с каталитическим центром тромбина с высоким сродством. Подавление тромбина предотвращает превращение фибриногена в фибрин, что в конечном итоге приводит к ингибированию процесса образования кровяного сгустка [16].

Тромбин играет центральную роль в системе гемостаза. Он активирует факторы свертывания V, VIII и XI, переводит растворимый фибриноген в фибрин, стимулирует тромбоциты и стабилизирует фибриновый сгусток за счет активации фактора XIII. Дабигатран селективно ингибирует активный центр тромбина, но сохраняет частичную обратимость коагуляции, быстро отделяясь от места своего действия и оставляя в сыворотке небольшое количество ферментативно активного тромбина, который остается потенциально доступным для свертывания крови [17, 18].

Низкая биодоступность дабигатрана связана с лекарственными взаимодействиями вещества. Так, форма пролекарства действует как субстрат для Pgp, обнаруживаемого в цитоплазматических мембранах клеток печени, поджелудочной железы, почек, тощей и толстой кишок, тем самым ограничивая потенциальную возможность всасывания лекарства [13]. Увеличение уровня дабигатрана в плазме может явиться результатом присутствия прочих вводимых пациенту лекарств, вызывая уменьшение оттока дабигатрана обратно в просвет кишечника [13]. К тому же около 35 % дабигатрана связывается с белками плазмы независимо от его концентрации в ней [19, 13].

Для раскрытия механизмов действия дабигатрана в организме необходимо учитывать также пути выведения препарата. Пик концентрации антикоагулянта в плазме достигается в течение 2–3 ч после приема внутрь, а период полувыведения составляет около 12–17 ч [18]. Средний конечный период полувыведения дабигатрана у здоровых добровольцев составлял около 9 ч, у здоровых добровольцев старшего возраста период полувыведения составлял 12–16 ч, что более типично для пациентов, нуждающихся в назначении препарата [13]. Дабигатран частично метаболизируется в печени, где подвергается глюкуронизации (<10 %), лишь небольшое количество (6 %) выводится через желчевыводящие пути [16]. Путь выведения этого препарата преимущественно почечный.

Таблица. Сравнение основных характеристик пероральных антикоагулянтов

Характеристики	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан	Бетриксабан	Дабигатран	Варфарин
Механизм действия	Ингибитор FXa	Ингибитор FXa	Ингибитор FXa	Ингибитор FXa	Ингибитор IIa	Антагонист витамина К
Абсолютная биодоступность	80–100 %	50 %	50–62 %	34–35 %	7 %	100 %
Максимальная концентрация в крови	2–4 ч	3–4 ч	1–2 ч	3–4 ч	2–3 ч	1 ч, фармакологический эффект — 48 ч
Связывание с белками плазмы	92–95 %	87 %	40–59 %	60 %	35 %	99 %
Период полувыведения	5–13 ч	12 ч	8–10 ч	19–27 ч	12–17 ч	40 ч
Прямая почечная экскреция	36 %	24,5 %	35–50 %	11 %	80–85 %	Не выводится напрямую почками
Молекулы-транспортеры	P-гр, BCRP	P-гр, BCRP	P-гр	P-гр	P-гр (дабигатрана этексилат)	Альфа-1-кислый гликопротеин
Метаболизм	64 % (CYP3A4/5, CYP2J2)	25 % (CYP3A4/5)	<10 %	<1 %	<10 %	Преимущественно метаболизируется (CYP2C9)

Примерно 80–85 % дабигатрана выводится почками путем клубочковой фильтрации (почечный клиренс 90 мл/мин) с незначительным вкладом канальцевой секреции или абсорбции. В моче определяется в основном неизменный дабигатран и небольшое количество глюкуронидов дабигатрана [13].

Таким образом существующие в настоящее время ПОАК имеют преимущества перед варфарином, что в первую очередь связано с незамедлительным фармакологическим ответом (таблица).

Нежелательные эффекты ПОАК

Результаты нескольких многоцентровых рандомизированных исследований безопасности и эффективности применения ПОАК свидетельствуют, что эффективность данных препаратов по сравнению со стандартной терапией венозных тромбоемболических осложнений является сопоставимой, при этом ПОАК являются более безопасными лекарственными препаратами при лечении этих осложнений [20]. Показано, что прием ПОАК коррелирует с меньшим процентом кровотечений, чем при использовании варфарина [16].

Важно отметить, что выведение из организма ПОАК во многом связано с переносчиком Pgp, что приводит к необходимости контроля дозировок при приеме пациентом таких препаратов, как верапамил, хинидин и других ингибиторов или индукторов Pgp [21]. Также требуется особый контроль за дозировками при одновременном приеме с ПОАК препаратов, оказывающих влияние на уровень цитохромов P450.

Тем не менее в ряде случаев ПОАК могут вызывать серьезные неблагоприятные реакции, среди которых одной из наиболее частых является желудочно-кишечное кровотечение [22]. Это осложнение ежегодно развивается у 2–3 % больных, принимающих ПОАК. Источники кровотечения могут находиться как в верхних, так и в нижних отделах желудочно-кишечного тракта [22]. Также сообщается о небольшом проценте осложнений, таких как острые интерстициальные нефриты, индуцированные ПОАК, острый гепатит и гиперкалиемия [23].

Специфические антитоды ПОАК

Несмотря на то что введение пероральных антикоагулянтов прямого действия открыло новую страницу в лечении тромботических и сердечно-сосудистых заболеваний, в ряде клинических ситуаций, таких как тяжелое или некупируемое кровотечение, травмы, потребность в экстренном хирургическом вмешательстве, возникает необходимость быстрого полного и безопасного прекращения их действия [20, 24]. В настоящее время разрабатываются и проходят испытания для клинического использования специфические антитоды для данных препаратов. Антитодная терапия включает две типовые стратегии действия препаратов — сорбенты и моноклональные антитела [25]. Для прекращения действия пероральных антикоагулянтов за рубежом в течение последних 5 лет были одобрены идаруцизумаб для прекращения действия дабигатрана и андексанет альфа для прекращения действия ривароксабана и апиксабана. Кроме того, цирапарантаг или арипазин (PER977), потенциальный «универсальный»

реверсивный агент, в настоящее время находится в стадии клинической разработки [16]. Идаруцизумаб (aDabi-Fab) был одобрен на территории РФ в 2018 г. [20].

Первым одобренным специфическим антидотом стал идаруцизумаб, — препарат, показанный для прекращения действия дабигатрана у пациентов с опасным для жизни кровотечением или нуждающихся в срочной операции [26]. Идаруцизумаб представляет собой антитело, специфичное к дабигатрану и связывающееся с ним способом, структурно сходным с образованием комплекса дабигатран–тромбин [16]. Нейтрализация действия антикоагулянта при инфузии препарата достигается в течение 1 мин, однако в ходе его применения может наблюдаться насыщение антител, что приводит к необходимости повторного введения идаруцизумаба [27]. К тому же показано, что антикоагулянт способен перемещаться из внесосудистого компартмента в плазму в ответ на изменение градиента концентрации, возникающего после введения идаруцизумаба [28]. Исследования агрегации тромбоцитов показали, что этот препарат не влияет на тесты коагуляции, не увеличивает образование тромбина и не снижает агрегацию тромбоцитов, серьезные побочные эффекты при использовании препарата отсутствуют [16].

Специфическим препаратом, прекращающим действие ингибиторов Ха-фактора, является андексанет альфа. Он представляет собой рекомбинантный белок, нейтрализующий эффекты аписабана, ривароксабана и эдоксабана. Андексанет альфа — это генетически модифицированный FXa, действующий как приманка для связывания ингибиторов FXa, а также низкомолекулярных гепаринов. Он не имеет активного центра и поэтому каталитически неактивен, а также связывающегося с мембраной Gla-домена и потому не может собираться в протромбиназный комплекс [28].

Цирапарантаг, также известный как арипазин или PER977, представляет собой небольшую катионную синтетическую молекулу, которая исследуется в настоящее время как потенциальное «универсальное противоядие» от различных антикоагулянтов. Хотя точный фармакологический механизм действия цирапарантага неясен, известно, что он связывается с различными антикоагулянтными препаратами через нековалентную связь, в конечном итоге нейтрализуя их эффект [16]. Исследованиями была продемонстрирована способность PER977 связываться с нефракционированным гепарином, прямыми ингибиторами тромбина и прямыми ингибиторами фактора Ха через зарядовые взаимодействия и водородные связи. Цирапарантаг препятствует реакциям антикоагулянтов с факторами свертывания крови или другими белками, участвующими в каскаде свертывания крови [16].

Широкая доступность нейтрализующих агентов для пероральных антикоагулянтов позволит более эффективно использовать преимущества вторых для профилактики и лечения тромбозомболических осложнений. Однако стоит отдельно отметить ограничения, касающиеся

аспектов их практического применения. Во-первых, стоимость антидотов достаточно высока. Например, в случае андексанет альфа она составляет \$58 000 (800 мг болюса + 960 мг инфузии, \$3300), в случае идаруцизумаба стоимость разовой дозы препарата — \$3880 [23]. Во-вторых, сложность схем введения некоторых антидотов и необходимость повторных доз введения препарата создают дополнительные трудности их широкому применению [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как на территории РФ, так и за рубежом ПОАК все чаще используются из-за их хорошей переносимости, предсказуемой фармакокинетики и отсутствия необходимости мониторинга скорости свертывания крови. Все препараты этого класса имеют специфические характеристики действия и различия в степени биодоступности активного вещества. Тем не менее все они успешно воздействуют на каскад коагуляции и обладают быстрым терапевтическим эффектом.

Сравнительный анализ препаратов класса ПОАК показал, что такие препараты, как ривароксабан, аписабан, эдоксабан, бетриксабан (ингибиторы фактора FXa) и дабигатран (ингибитор фактора IIa) не имеют существенных преимуществ друг перед другом по механизму и скорости воздействия при рассмотрении вне конкретных клинических случаев. Решение о назначении ПОАК требует учета факторов риска для пациента, таких как возраст, наличие хронических заболеваний ЖКТ, печени и почек.

В результате проведенного анализа литературных источников также было установлено, что применение ПОАК связано с риском возникновения обширных кровотечений и осложнений, связанных с путями выведения препарата из организма (2–3 %). Разработанные к настоящему времени антидоты позволяют быстро восстановить нормальные коагулологические показатели плазмы, а значит, доступность нейтрализующих агентов для пероральных антикоагулянтов в клинической практике позволит использовать их преимущества для профилактики и лечения тромбозомболических осложнений. Учитывая все вышесказанное, можно заключить, что вопросы, связанные с применением ПОАК, вызывают значительный интерес, который будет возрастать в связи с постоянным расширением использования этого класса антикоагулянтов, будет расти.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists // *Clin. Pharmacokinet.* 2013. Vol. 52, No. 2. P. 69–82. DOI: 10.1007/s40262-012-0030-9
2. Bhanwra S., Ahluwalia K. The new factor Xa inhibitor: Apixaban // *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2014. Vol. 5, No. 1. P. 12–14. DOI: 10.4103/0976-500X.124409
3. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban – Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions // *Curr. Drug. Metab.* 2017. Vol. 18, No. 7. P. 636–642. DOI: 10.2174/1389200218666170518165443
4. Gnoth M.J., Buetehorn U., Muenster U., Schwarz T., Sandmann S. *In vitro* and *in vivo* P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011. Vol. 338, No. 1. P. 372–380. DOI: 10.1124/jpet.111.180240
5. Wong P.C., Pinto D.J., Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2011. Vol. 31, No. 4. P. 478–492. DOI: 10.1007/s11239-011-0551-3
6. Byon W., Garonzik S., Boyd R.A., Frost C.E. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review // *Clin. Pharmacokinet.* 2019. Vol. 58, No. 10. P. 1265–1279. DOI: 10.1007/s40262-019-00775-z
7. Minor C., Tellor K.B., Armbruster A.L. Edoxaban, a Novel Oral Factor Xa Inhibitor // *Ann. Pharmacother.* 2015. Vol. 49, No. 7. P. 843–850. DOI: 10.1177/1060028015579426
8. Ogata K., Mendell-Harary J., Tachibana M., et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 50, No. 7. P. 743–753. DOI: 10.1177/0091270009351883
9. Lekura J., Kalus J.S. Overview of betrixaban and its role in clinical practice // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2018. Vol. 75, No. 15. P. 1095–1102. DOI: 10.2146/ajhp170785
10. Huisman M.V., Klok F.A. Pharmacological properties of betrixaban // *Eur. Heart J. Suppl.* 2018. No. 20 (Suppl E). P. E12–E15. DOI: 10.1093/eurheartj/suy016
11. Baker D.E. Formulary Drug Review: Betrixaban // *Hosp. Pharm.* 2018. Vol. 53, No. 1. P. 29–37. DOI: 10.1177/0018578717739397
12. Padrini R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure // *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 2019. Vol. 44, No. 1. P. 1–12. DOI: 10.1007/s13318-018-0501-y
13. Knauf F., Chaknos M., Perazella M.A. Dabigatran and Kidney Disease: A Bad Combination // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. Vol. 8, No. 9. P. 1591–1597.
14. van Ryn J., Goss A., Huel N., et al. The discovery of dabigatran etexilate // *Front. Pharmacol.* 2013. No. 4. P. 12. DOI: 10.3389/fphar.2013.00012
15. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Дабигатрана этексилат — новый пероральный антикоагулянт для лечения венозных тромбозмболических осложнений // *Атеротромбоз.* 2014. № 1. С. 50–58.
16. Kustos S.A., Fasinu P.S. Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents – An Update // *Medicines (Basel).* 2019. Vol. 6, No. 4. P. 103. DOI: 10.3390/medicines6040103
17. Laroia S.T., Morales S., Laroia A.T. Beyond warfarin: The advent of new oral anticoagulants // *Indian J. Radiol. Imaging.* 2015. Vol. 25, No. 4. P. 375–379.
18. Мельник А.А. Новое поколение прямых оральных антикоагулянтов – (дабигатран и ривароксабан) и их лабораторный контроль // *Лабораторна діагностика.* 2017. № 1 (79). С. 15–25.
19. Masotti L., Campanini M. Pharmacology of new oral anticoagulants: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics // *The New Oral Anticoagulants in the Internal Medicine Clinical Practice.* 2013. Vol. 7, No. 8. P. 1–7.
20. Петров В.И., Шаталова О.В., Горбатенко В.С., Герасименко А.С. Антидоты прямых оральных антикоагулянтов // *Лекарственный вестник.* 2020. № 3 (79). С. 23–28.
21. Явелов И.С. Прямой пероральный антикоагулянт эдоксабан у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: результаты прямого сравнения с варфарином // *Кардиология.* 2020. Т. 60, № 8. С. 124–129. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1244
22. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика // *Научно-практическая ревматология.* 2017. Т. 55, № 6. С. 675–684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
23. Lin S., Wang Y., Zhang L., Guan W. Dabigatran must be used carefully: literature review and recommendations for management of adverse events // *Drug Des. Devel. Ther.* 2019. No. 13. P. 1527–1533.
24. Fareed J., Siddiqui F., Ramacciotti E., Tafur A. Antidotes for the new oral anticoagulant drugs! // *Vascular Investigation and Therapy.* 2019. Vol. 2, No. 3. P. 78–81.
25. Honore P.M., David C., Attou R., et al. New alternative to antidotes for novel oral anticoagulants and ticagrelor in the case of severe bleeding // *Crit. Care.* 2020. Vol. 24, No. 1. P. 48. DOI: 10.1186/s13054-020-2760-7
26. Thammatinno V. Specific antidotes for direct oral anticoagulants // *Thai Bulletin of Pharmaceutical Sciences.* 2021. Vol. 16, No. 2. P. 61–70. DOI: 10.14456/tbps.2021.16
27. Siegal D.M., Connolly S.J. Idarucizumab for Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeds // *Circulation.* 2019. Vol. 139, No. 6. P. 757–759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038460
28. Godier A., Martin A.C. Specific Antidotes for Direct Oral Anticoagulant Reversal: Case Closed or Cold Case? // *Circulation.* 2019. Vol. 140, No. 18. P. 1445–1447. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041687

REFERENCES

1. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(2):69–82. DOI: 10.1007/s40262-012-0030-9
2. Bhanwra S, Ahluwalia K. The new factor Xa inhibitor: Apixaban. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(1):12–14. DOI: 10.4103/0976-500X.124409
3. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban – Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636–642. DOI: 10.2174/1389200218666170518165443
4. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. *In vitro* and *in vivo* P-glycoprotein transport characteris-

- tics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;338(1):372–380. DOI: 10.1124/jpet.111.180240
5. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(4):478–492. DOI: 10.1007/s11239-011-0551-3
 6. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1265–1279. DOI: 10.1007/s40262-019-00775-z
 7. Minor C, Tellor KB, Armbruster AL. Edoxaban, a Novel Oral Factor Xa Inhibitor. *Ann Pharmacother.* 2015;49(7):843–850. DOI: 10.1177/1060028015579426
 8. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(7):743–753. DOI: 10.1177/0091270009351883
 9. Lekura J, Kalus JS. Overview of betrixaban and its role in clinical practice. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(15):1095–1102. DOI: 10.2146/ajhp170785
 10. Huisman MV, Klok FA. Pharmacological properties of betrixaban. *Eur Heart J Suppl.* 2018;20(Suppl E): E12–E15. DOI: 10.1093/eurheartj/suy016
 11. Baker DE. Formulary Drug Review: Betrixaban. *Hosp Pharm.* 2018;53(1):29–37. DOI: 10.1177/0018578717739397
 12. Padriani R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(1):1–12. DOI: 10.1007/s13318-018-0501-y
 13. Knauf F, Chaknos M, Perazella MA. Dabigatran and Kidney Disease: A Bad Combination. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1591–1597.
 14. van Ryn J, Goss A, Huel N, et al. The discovery of dabigatran etexilate. *Front Pharmacol.* 2013;4:12. DOI: 10.3389/fphar.2013.00012
 15. Vorob'eva NM, Panchenko EP. Dabigatran etexilate – a new oral anticoagulant for the treatment of venous thromboembolic complications. *Aterotromboz.* 2014; 1: 50–58. (In Russ.)
 16. Kustos SA, Fasinu PS. Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents – An Update. *Medicines (Basel).* 2019;6(4):103. DOI: 10.3390/medicines6040103
 17. Laroia ST, Morales S, Laroia AT. Beyond warfarin: The advent of new oral anticoagulants. *Indian J Radiol Imaging.* 2015;25(4):375–379.
 18. Mel'nik AA. New generation of direct oral anticoagulants – (dabigatran and rivaroxaban) and their laboratory control. *Laboratorna diagnostika.* 2017;1(79): 5–25. (In Russ.)
 19. Masotti L, Campanini M. Pharmacology of new oral anticoagulants: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics. *The New Oral Anticoagulants in the Internal Medicine Clinical Practice.* 2013;7(8):1–7.
 20. Petrov VI, Shatalova OV, Gorbatenko VS, Gerasimenko AS. Antidotes for direct oral anticoagulants. *Lekarstvenny vestnik.* 2020;3(79):23–28. (In Russ.)
 21. Yavelov IS. Direct oral anticoagulant edoxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation: direct comparison with warfarin. *Cardiology.* 2020;60(8):124–129. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1244
 22. Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment and prevention. *Scientific and practical rheumatology.* 2017;55(6):675–684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
 23. Lin S, Wang Y, Zhang L, Guan W. Dabigatran must be used carefully: literature review and recommendations for management of adverse events. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1527–1533.
 24. Fareed J, Siddiqui F, Ramacciotti E, Tafur A. Antidotes for the new oral anticoagulant drugs! *Vascular Investigation and Therapy.* 2019;2(3):78–81.
 25. Honore PM, David C, Attou R, et al. New alternative to antidotes for novel oral anticoagulants and ticagrelor in the case of severe bleeding. *Crit Care.* 2020;24(1):48. DOI: 10.1186/s13054-020-2760-7
 26. Thammatinno V. Specific antidotes for direct oral anticoagulants. *Thai Bulletin of Pharmaceutical Sciences.* 2021;16(2):61–70. DOI: 10.14456/tbps.2021.16
 27. Siegal DM, Connolly SJ. Idarucizumab for Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeds. *Circulation.* 2019;139(6):757–759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038460
 28. Godier A, Martin AC. Specific Antidotes for Direct Oral Anticoagulant Reversal: Case Closed or Cold Case? *Circulation.* 2019;140(18):1445–1447. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041687

ОБ АВТОРАХ

*Арина Александровна Кокорина;

адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6783-3088>; eLibrary SPIN: 9371-3658; Author ID: 989522; e-mail: arina.alexandrovna.bio@gmail.com

Маргарита Олеговна Соколова;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3457-4788>; eLibrary SPIN: 3683-6054; Author ID: 1016305; e-mail: sokolova.rita@gmail.com

Павел Алексеевич Слизов;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6885-5273>; eLibrary SPIN: 3626-6262; Author ID: 1072193; Researcher ID: X-5497-2018; e-mail: maidel@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*Arina A. Kokorina; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6783-3088>; eLibrary SPIN: 9371-3658; Author ID: 989522; e-mail: arina.alexandrovna.bio@gmail.com

Margarita O. Sokolova;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3457-4788>; eLibrary SPIN: 3683-6054; Author ID: 1016305; e-mail: sokolova.rita@gmail.com

Pavel A. Slizhov;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6885-5273>; eLibrary SPIN: 3626-6262; Author ID: 1072193; Researcher ID: X-5497-2018; e-mail: maidel@bk.ru