



Обзорная статья
УДК – 615.273.53
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2026-105-1-44-54>

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ПРЯМОГО ОРАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ: РАСОВАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ, ФУНКЦИЯ ПОЧЕК, ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОГЕНЕТИКА

А. Р. КАСИМОВА^{1,2}, А. М. БОРИСОВ²,
А. С. КОЛБИН^{1,3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 15.02.2026; одобрена после рецензирования 27.03.2026; принята к публикации 01.04.2026

Резюме

В обзоре представлена хронология разработки и внедрения в клиническую практику прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) — дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана.

Подробно проанализированы фармакокинетические различия препаратов (биодоступность, период полувыведения, почечный клиренс, лекарственные взаимодействия), а также влияние возраста, пола, массы тела и генетических факторов на вариабельность ответа. Предложен пошаговый алгоритм выбора антикоагулянта, учитывающий абсолютные показания к варфарину (механические клапаны, антифосфолипидный синдром, тяжелая хроническая болезнь почек), противопоказания для ПОАК и клинические особенности их применения.

На основании открытых литературных источников определено место и условия для применения варфарина в современной клинической практике, несмотря на все более широкое применение ПОАК.

Ключевые слова: антикоагулянты, реальная клиническая практика, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан

Для цитирования: Касимова А. Р., Борисов А. М., Колбин А. С. Персонализированный подход к выбору прямого орального антикоагулянта для различных групп населения: расовая принадлежность, функция почек, лекарственные взаимодействия и фармакогенетика. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2026;105(1):44–54. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2026-105-1-44-54>.

* **Автор для переписки:** Алина Рашидовна Касимова, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: kasi-alina@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>.

Review article

PERSONALIZED APPROACH TO THE SELECTION OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANT FOR DIFFERENT POPULATION GROUPS: RACE, KIDNEY FUNCTION, DRUG INTERACTIONS AND PHARMACOGENETICS

ALINA R. KASIMOVA^{1,2},
ALEXEY M. BORISOV²,
ALEXEY S. KOLBIN^{1,3}

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² National Medical Research Center of Traumatology and orthopedics named after R. R. Vreden, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 15.02.2026; approved after reviewing 27.03.2026; accepted for publication 01.04.2026

Summary

The review presents the chronology of the development and introduction into clinical practice of direct oral anticoagulants (POAC) — dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban.

The pharmacokinetic differences of drugs (bioavailability, half-life, renal clearance, drug interactions), as well as the influence of age, gender, body weight, and genetic factors on response variability were analyzed in detail. A step-by-step algorithm for choosing an anticoagulant is proposed, taking into account the absolute indications for warfarin (mechanical valves, antiphospholipid syndrome, severe chronic kidney disease), contraindications for OAC and the clinical features of their use.

Keywords: anticoagulants, real-world clinical practice, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban

For citation: Kasimova A. R., Borisov A. M., Kolbin A. S. Personalized approach to the selection of direct oral anticoagulant for different population groups: race, kidney function, drug interactions and pharmacogenetics. *New St. Petersburg Medical Records*. 2026;105(1):44–54. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2026-105-1-44-54>.

* **Corresponding author:** Alina R. Kasimova, resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation, e-mail: kasi-alina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>.

© СС А. Р. Касимова, А. М. Борисов, А. С. Колбин, 2026

ВВЕДЕНИЕ

Пероральные антикоагулянты (ОАК) – группа лекарственных препаратов, объединенных способом применения (что делает их удобными для продленного амбулаторного приема) обычно используются для снижения риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Варфарин, введенный в клиническую практику 1954 г. [1], был единственным лекарственным средством из данной группы в течение почти 60 лет [2]. Несмотря на неоспоримую эффективность варфарина, переменный характер реакции на него, необходимость мониторинга МНО, множественные взаимодействия с лекарствами и диетой, влияющие на эффективность и безопасность, стимулировали исследования в поисках лучшего перорального антикоагулянта. В 2004 г. был зарегистрирован первый препарат из новой группы – ксимелатран, прямой ингибитор тромбина. При переходе к реальной клинической практике, когда сроки приема увеличились по сравнению с клиническими исследованиями, а отбор пациентов стал не таким строгим, был установлен повышенный риск гепатотоксичности, из-за чего лекарственный препарат был отозван с рынка [3]. Однако это многообещающее направление исследований привело к появлению прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), включая дабигатран (Pradaxa®; 2010), ривароксабан (Xarelto®; 2011), апиксабан (Eliquis®; 2012) и эдоксабан (Savaysa®; 2015).

ПОАК обладают рядом преимуществ перед варфарином, включая фиксированную дозу, предсказуемые фармакокинетические и фармакодинамические свойства, меньшее количество взаимодействий с пищевыми продуктами и лекарственными веществами, отсутствие требований к мониторингу, равную или превосходящую эффективность и меньший риск серьезных кровоизлияний, особенно внутричерепных [4]. Ожидается, что объем потребления ПОАК будет увеличиваться по мере старения населения и распространенности заболеваний, включая ФП, инсульт и другие.

Несмотря на многочисленные преимущества, риск кровотечений у пациентов, принимающих ПОАК, сохраняется высоким, что нашло отражение в анализе госпитализаций, связанных с приемом этих лекарственных препаратов [5]. В предлагаемом обзоре мы представляем хронологию разработки ПОАК, анализ их эффективности и безопасность (в сравнении с варфарином), основанные на соответствующих клинических испытаниях, и

сравниваем их фармакодинамические свойства. Мы обсуждаем факторы, влияющие на вариабельность реакции ПОАК, включая роль возраста, пола, веса, функции почек, лекарственного взаимодействия и фармакогенетики. Мы обобщаем эти фактические данные, чтобы предложить практикующему врачу реальные аргументы для обоснованного выбора лекарственного средства.

ОБЗОР ХАРАКТЕРИСТИК ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Ключевые различия между прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК), представленными в табл. 1, имеют прямое влияние на выбор препарата в конкретной клинической ситуации. Несмотря на единый конечный эффект – подавление активности тромбина или фактора Ха, фармакокинетические профили, пути элиминации и критерии дозирования четырех основных ПОАК существенно различаются.

Биодоступность и время достижения пика

Дабигатран обладает крайне низкой биодоступностью (3–7%) и требует наличия кислой среды в желудке для всасывания; пик концентрации достигается через 1–2 часа. Ривароксабан, напротив, имеет практически полную биодоступность (80–100%) при приеме с пищей, что делает обязательным его назначение во время еды. Апиксабан (50%) и эдоксабан (62%) занимают промежуточное положение, при этом эдоксабан не требует коррекции в зависимости от приема пищи.

Период полувыведения и кратность приема

Короткий период полувыведения ривароксабана (5–9 часов) и необходимость стартовой насыщающей дозы 15 мг дважды в сутки при венозных тромбоэмболиях (ВТЭ) отличают его от апиксабана с более стабильным $T_{1/2}$ = 12 часов и двукратным приемом на всех этапах терапии. Дабигатран ($T_{1/2}$ 12–17 часов) и эдоксабан (10–14 часов) также допускают однократное (эдоксабан) или двукратное (дабигатран) дозирование, что влияет на приверженность лечению.

Таблица 1
Обзор характеристик прямых пероральных антикоагулянтов
Table 1
Overview of the characteristics of direct oral anticoagulants

Параметр	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Фармакокинетика/фармакодинамика				
Мишень действия	Фактор IIa (тромбин)	Фактор Ха	Фактор Ха	Фактор Ха
Биодоступность	3–7%	80–100%	50%	62%
Пик концентрации (часов)	1–2	2–4	3–4	1–2
Период полувыведения (часов)	12–17	5–9	12	10–14
Почечный клиренс	80%	36%	27%	50%
Метаболические пути	CES1, CES2	CYP3A4/5, CYP2J2	CYP3A4	CES1, CYP3A4
Субстрат	P-гр	CYP3A4/5, CYP2J2, ABCG2, P-гр	CYP3A4, P-гр, ABCG2	P-гр
Дозирование‡				
ФП (неклапанная)	150 мг 2 раза/сутки	20 мг 1 раз/сутки	5 мг 2 раза/сутки	60 мг 1 раз/сутки
Лечение ТГВ/ТЭЛА	150 мг 2 раза/сутки	15 мг 2 раза/сутки ×21 день, далее 20 мг 1 раз/сутки	10 мг 2 раза/сутки ×7 дней, далее 5 мг 2 раза/сутки	60 мг 1 раз/сутки
Коррекция по почечной функции*				
Клиренс креатинина 30–50 мл/мин	Профилактика ВТЭ в ортопедии: 75 мг/сутки через 1–4 часа после завершения операции; далее 150 мг/сутки Профилактика инсульта, ВТЭ, снижение смертности при НФП: дозу 300 мг/сутки или 220 мг/сутки подбирают на основании оценки риска развития ВТЭ и кровотечения	ФП: 15 мг 1 раз/сутки	2,5 мг 2 раза/сутки при наличии ≥2 критериев: • креатинин сыворотки ≥1,5 мг/дл • возраст ≥80 лет • масса тела ≤60 кг	30 мг 1 раз/сутки
Клиренс креатинина 15–30 мл/мин	ФП: 75 мг 2 раза/сутки; ТГВ/ТЭЛА: нет данных	ФП: 15 мг 1 раз/сутки; ТГВ/ТЭЛА: не изучалось	2,5 мг 2 раза/сутки (при соблюдении критериев)	30 мг 1 раз/сутки
ТХПН (CrCl <15 мл/мин)	Нет данных	ФП: нет данных; ТГВ/ТЭЛА: противопоказано	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Другие особенности				
		Принимать с пищей		ФП: не применять при CrCl >95 мл/мин; ТГВ/ТЭЛА: при массе тела ≤60 кг – 30 мг/сутки

Печеночная недостаточность				
Класс А по ЧайлдПью	Н/Д	Н/Д	Коррекция не требуется	Коррекция не требуется
Класс В по ЧайлдПью	Н/Д	Противопоказано	Нет данных	Не рекомендуется
Класс С по ЧайлдПью	Н/Д	Противопоказано	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Лекарственные взаимодействия§				
Противопоказано	• Индукторы Р-гр • Ингибиторы Р-гр при CrCl <30 мл/мин (ФП) или CrCl <50 мл/мин (ТГВ/ТЭЛА)	• Комбинация ингибиторов Р-гр + сильных ингибиторов CYP3A4 И индукторов • Комбинация ингибиторов Р-гр + умеренных ингибиторов CYP3A4 при CrCl 15–<80 мл/мин	• Комбинация ингибиторов Р-гр + сильных ингибиторов CYP3A4 при дозе 2,5 мг 2 раза/сутки • Комбинация ингибиторов Р-гр + сильных индукторов CYP3A4	Индукторы Р-гр
Коррекция дозы	75 мг 2 раза/сутки с дронедавроном или системным кетоконазолом при CrCl 30–50 мл/мин	—	Снижение дозы на 50% (с 5/10 мг) при комбинации с ингибиторами Р-гр + сильными ингибиторами CYP3A4	30 мг 1 раз/сут с ингибиторами Р-гр (верапамил, хинидин, азитромицин, кларитромицин, эритромицин, итраконазол перорально, кетоконазол перорально) при ТГВ/ТЭЛА
Коррекция не требуется	Ингибиторы Р-гр: верапамил, амиодарон, хинидин, кларитромицин, тикагрелор	—	Кларитромицин	Ингибиторы Р-гр
Антидот	Идаруцизумаб (Праксбайнд®)	Андексанет альфа (Андекса®)	Андексанет альфа (Андекса®)	Цирапарантаг (исследуется)

Условные обозначения:

‡ — Дозирование и особые указания ограничены показаниями: неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) и лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ)/тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

— При почечной коррекции, если не указано конкретное показание (ФП или ТГВ/ТЭЛА), рекомендуемая доза одинакова для обоих.

€ — Для ривароксабана: пациенты с CrCl <30 мл/мин исключались из исследований EINSTEIN. Ожидается, что концентрации в плазме сопоставимы с таковыми при умеренной почечной недостаточности. При применении ривароксабана у пациентов с CrCl 15–<30 мл/мин по поводу ТГВ/ТЭЛА рекомендуется тщательное наблюдение и немедленная оценка признаков кровопотери.

§ — Комбинации:

- Ингибиторы Р-гр + сильные ингибиторы CYP3A4: кетоконазол, итраконазол, ритонавир.
- Ингибиторы Р-гр + сильные индукторы CYP3A4: карбамазепин, фенитоин, рифампицин, зверобой продырявленный.
- Ингибиторы Р-гр + умеренные ингибиторы CYP3A4: эритромицин.

Сокращения:

ПД/ФК — фармакодинамика/фармакокинетика; Р-гр — Р-гликопротеин; CES — карбоксилэстераза; ABCG2 — белок резистентности рака молочной железы (BCRP); ФП — фибрилляция предсердий; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; CrCl — клиренс креатинина; ТХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность; SCR — сывороточный креатинин; Н/Д — нет данных; мг — миллиграммы.

Почечная элиминация и ограничения при нарушении выделительной функции почек

Наиболее выраженная почечная экскреция характерна для дабигатрана (80%), что требует осторожности уже при клиренсе креатинина (КК) <50 мл/мин, а при КК 15–30 мл/мин для фибрилляции предсердий рекомендована лишь сниженная доза 75 мг 2 р/сутки (данные ограничены). Ривароксабан выводится почками на 36%, апиксабан – на 27%, эдоксабан – на 50%. При тяжелой почечной недостаточности (КК <15 мл/мин) все ПОАК либо противопоказаны, либо не изучены, тогда как варфарин сохраняет статус препарата выбора. Важной особенностью эдоксабана является рекомендация «не использовать при КК >95 мл/мин» в связи с более высокой частотой ишемических инсультов у этой категории пациентов в исследовании ENGAGE AF-TIMI [6].

Апиксабан имеет четкие критерии снижения дозы до 2,5 мг 2 р/сутки при наличии двух из трех признаков: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, сывороточный креатинин ≥1,5 мг/дл – что упрощает персонализацию. В настоящее время, по-видимому, только апиксабан имеет наиболее благоприятный профиль эффективности у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [7]. Риск кровотечений представляется значительной опасностью у всех пациентов со снижением фильтрационной функции почек принимающих антикоагулянты [8].

Метаболизм и лекарственные взаимодействия

Дабигатран не метаболизируется через систему цитохрома P450, являясь субстратом только P-гликопротеина (Pgp). Это снижает риск фармакокинетических взаимодействий, но требует избегать совместного назначения с мощными индукторами (рифампицин, карбамазепин) и, при сниженной функции почек, с ингибиторами Pgp (дронедарон, кетоконазол). Это может быть актуально у пациентов получающих антимикробную терапию.

Ривароксабан и апиксабан, напротив, являются субстратами как Pgp, так и CYP3A4, что диктует необходимость избегать комбинации с мощными ингибиторами/индукторами обеих систем транспорта и метаболизма. В таблице детализированы пороги коррекции: например, для апиксабана при совместном применении с мощными ингибиторами CYP3A4 и Pgp доза должна быть снижена на 50%. Эдоксабан, подобно дабигатрану, зависит преимущественно от Pgp, поэтому его взаимодействия ограничены индукторами и некоторыми ингибиторами Pgp (верапамил, хинидин,

макролиды), при которых дозу для лечения ВТЭ уменьшают до 30 мг/сутки.

Например, амиодарон, который является двойным ингибитором CYP3A4 и P-gp, может увеличить площадь под фармакокинетической – AUC на 58%, эдоксабана – на 39,8%, а ривароксабана – на 36%. У пациентов с нарушением функции почек увеличение концентрации ривароксабана может быть более значительным – до 86%.

Одновременный прием ПОАК с двойными ингибиторами CYP3A4 и P-gp, такими как дронедаарон, дилтиазем, верапамил и ритонавир, а также с ингибиторами CYP3A4, например, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), также может привести к повышению концентрации ПОАК.

Печеночная недостаточность

Все ПОАК противопоказаны или не рекомендуются при тяжелых нарушениях функции печени (класс С по ЧайлдПью). Ривароксабан не следует использовать даже при классе В, тогда как апиксабан «не изучен» при классе В, а эдоксабан «не рекомендован». Для дабигатрана и ривароксабана данные при классе А отсутствуют, но клинически значимой коррекции обычно не требуется. В настоящее время исследования применения антикоагулянтов у пациентов с поражением печени, нуждающихся в проведении антикоагулянтной терапии, представляют интерес для клиницистов, но предстоит дальнейшее изучение этого вопроса [9].

Антидоты

Возможность быстрой реверсии антикоагулянтного эффекта важна в urgentных ситуациях. Для дабигатрана зарегистрирован идаруцизумаб (моноклональное антитело), для ривароксабана и апиксабана в некоторых странах раньше использовался андексанет альфа (рекомбинантный модифицированный фактор Ха), однако после нескольких сообщений о летальных исходах антидот был отозван с рынка в декабре 2025 г. Эдоксабан пока не имеет одобренного антидота; цирапарантаг находится на стадии исследований.

Таким образом, углубленное понимание фармакологических особенностей, обобщенных в табл. 1, позволяет клиницисту делать обоснованный выбор не только между варфарином и ПОАК, но и внутри класса прямых антикоагулянтов с учетом функции почек, возраста, массы тела, сопутствующей терапии и предпочтений пациента. Именно эти нюансы, а не только удобство применения и безопасность, определяют устойчивую тенденцию к вытеснению варфарина и дальнейший рост назначений НОАК в реальной клинической практике.

Фармакокинетика у пожилых

У лиц ≥ 65 лет часто наблюдаются отклонения концентраций НОАК. Снижение мышечной массы коррелирует с изменением уровня апиксабана и ривароксабана. Супратерапевтические концентрации чаще встречаются у пациентов ≥ 75 лет (38,2% против 17,9% в группе 65–75 лет). При этом апиксабан чаще других достигает терапевтического уровня (82,9% против 44,3% у ривароксабана и 64,3% у дабигатрана). Возраст – ключевой фактор, влияющий на уровень дабигатрана: у пациентов > 75 лет минимальная концентрация на 68% выше, чем у лиц < 65 лет, что тесно связано со снижением функции почек. У получающих низкие дозы апиксабана риск высоких концентраций (≥ 86 нг/мл) повышен при возрасте ≥ 85 лет, женском поле, клиренсе креатинина < 30 мл/мин, сердечной недостаточности и инфаркте миокарда/заболевании периферических артерий в анамнезе [10].

Среди пациентов 65–74 лет только апиксабан превосходил варфарин по снижению ишемических событий (ОР 0,72) и больших кровотечений (ОР 0,71). При венозных тромбоэмболиях все ПОАК были не хуже стандартной терапии. Апиксабан снижал кровотечения у лиц > 65 лет, а эдоксабан уменьшал риск серьезных/клинически значимых кровотечений у пациентов < 75 лет, но у пациентов ≥ 75 лет лишь не уступал варфарину.

Преимущества антикоагуляции у пожилых перевешивают риски. У пациентов ≥ 75 лет апиксабан демонстрирует наилучший баланс эффективности и безопасности, его концентрация в плазме наиболее стабильна. Несмотря на влияние почечной функции, пола и сопутствующих заболеваний, доказательства поддерживают выбор апиксабана при ФП у пожилых. Мониторинг концентрации ПОАК может быть полезен при нестабильной функции почек или множественной коморбидности.

Влияние пола

Половые различия в параметрах фармакокинетики (ФК) характерны для многих лекарств, и прямые пероральные антикоагулянты (НОАК) не исключение. У женщин площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) дабигатрана на 25% выше, чем у мужчин. У женщин AUC апиксабана на 15% выше, а женский пол является независимым фактором, ассоциированным с 1,2-кратным повышением концентрации препарата. Убедительных данных о влиянии пола на фармакокинетику ривароксабана и эдоксабана не получено. Несмотря на описанные фармакокинетические различия, в крупных клинических исследованиях по фибрилляции предсердий и венозным тромбоэмболиям эффективность и безопасность дабигатрана, ри-

вароксабана и апиксабана были сопоставимы у мужчин и женщин [11–13]. Исключение составил эдоксабан [14]. У мужчин он показал более высокий профиль безопасности по сравнению с варфарином (значимое снижение частоты больших и клинически значимых незначительных кровотечений). У женщин эдоксабан лишь не уступал варфарину о безопасности, но не превосходил его.

Влияние веса

У пациентов с ожирением повышен риск развития фибрилляции предсердий и венозной тромбоэмболии, что служит основным показанием для применения прямых оральных антикоагулянтов. Несмотря на возможные вариации фармакокинетических параметров, корректировка дозы ПОАК исключительно на основании индекса массы тела (ИМТ) не рекомендуется. Установлено, что увеличение массы тела связано со снижением минимальных концентраций дабигатрана. Однако это может быть обусловлено улучшением функции почек у пациентов с повышенной массой тела [15, 16].

Исследование, в котором участвовали пациенты, получавшие ривароксабан ($n=48$), показало, что максимальная концентрация препарата не изменялась у пациентов с массой тела более 120 кг, но увеличивалась на 24% у пациентов с массой тела менее 50 кг. Тем не менее это повышение не считалось клинически значимым [17].

У пациентов, получавших апиксабан ($n=54$), экспозиция препарата была на 20% ниже у пациентов с высокой массой тела (≥ 120 кг) и на 30% выше у пациентов с низкой массой тела (≤ 50 кг). Однако эти различия считались незначительными и вряд ли имели клиническое значение. Кроме того, у пациентов с ожирением, получавших стандартные дозы апиксабана или ривароксабана для лечения ВТЭ или ФП, достигался терапевтический уровень ингибирования фактора Ха. Что касается эдоксабана, то его фармакокинетические параметры не зависят от массы тела. Однако у пациентов с низкой массой тела (≤ 55 кг) при применении низких доз эдоксабана наблюдалась более низкая частота достижения целевых показателей [18].

Генетические детерминанты

Вариации генов, участвующих в активации, метаболизме или транспорте ПОАК, частично ответственны за индивидуальные различия в ответе на лечение. Для оценки влияния генетических вариаций на фармакокинетику ПОАК и клинические исходы, включая тромбоз и кровотечение, были проведены исследования. Эти исследования выявили вариации в нескольких ключевых генах, влияющих на ответ на ПОАК. В табл. 2 обобщены значимые результаты фармакогенетических исследований ПОАК.

Таблица 1
Обзор характеристик прямых пероральных антикоагулянтов

Table 1
Overview of the characteristics of direct oral anticoagulants

Вариант гена	Препарат	Автор (год)	Оцениваемые исходы	Эффектный аллель(и)	Направление эффекта	Группа
ABCB1 rs1045642	Дабигатран	Sychev (2018)	Пиковая концентрация и кровотечение	TT	↑	Русские
	Ривароксабан	Lähteenmäki (2021)	Тромбоэмболические исходы	T	↓	Финны (европеоиды)
ABCB1 rs4148738	Дабигатран	Pare (2013)	Пиковая концентрация	G	↑	Европеоиды
	Апиксабан	Dimatteo (2016)	Пиковая концентрация	AA	↓	Европеоиды
	Апиксабан	Lahteenmaki (2021)	Риск кровотечения	A	↓	Финны (европеоиды)
ABCG2 rs2231142	Апиксабан	Ueshima (2017)	Отношение остаточной концентрации к дозе	AA	↑	Японцы
	Апиксабан	Ueshima (2018)	Средний популяционный пероральный клиренс	C	↑	Японцы
	Апиксабан	Gulilat (2020)	Пиковая и остаточная концентрации	C	↑	Европеоиды
CES1 rs2244613	Дабигатран	Pare (2013)	Остаточная концентрация и кровотечение	C	↓	Европеоиды
	Дабигатран	Sychev (2020)	Отношение остаточной концентрации к дозе	CC	↓	Русские
	Дабигатран	Ji (2021)	Остаточная концентрация и кровотечение	A	↑	Китайцы
CES1 rs8192935	Дабигатран	Pare (2013)	Пиковая и остаточная концентрации	A	↓	Европеоиды
	Дабигатран	Dimatteo (2016)	Остаточная концентрация	T	↓	Европеоиды
	Дабигатран	Liu (2021)	Максимальная концентрация, разделённая на отношение доза/вес, и период полувыведения	GG	↑	Китайцы
	Дабигатран	Ji (2021)	Остаточная концентрация и АЧТВ	C	↑	Китайцы

CYP3A5 rs776746	Апиксабан	Ueshima (2017)	Концентрация	G[*3]	↑	Японцы
	Апиксабан	Ueshima (2018)	Пероральный клиренс	AA [*1/*1]	↑	Японцы
	Дабигатран	Zubiaur (2020)	Период полувыведения (после стратификации по применению пантопразола)	AA [*1/*1]	↓	Европеоиды и латиноамериканцы

Примечание: ↑ — повышение показателя / увеличение риска; ↓ — снижение показателя / уменьшение риска. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Таким образом, алгоритм выбора антикоагулянта может выглядеть следующим образом:

Шаг 1. Оцениваем обязательные показания к варфарину

Есть ситуации, где ПОАК противопоказаны, и варфарин остается единственным выбором:

Механические протезы клапанов сердца (любые).

Митральный стеноз ревматической этиологии (средней и тяжелой степени).

Антифосфолипидный синдром (АФС) (особенно с тромбозами в анамнезе).

Терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) (СКФ <15 мл/мин) или пациенты на диализе.

Невозможность приобрести ПОАК. Варфарин значительно дешевле, что критично для некоторых пациентов.

Шаг 2. Оцениваем абсолютные и относительные противопоказания к ПОАК

Если пациент не подходит под критерии шага 1, проверяем, нет ли препятствий для ПОАК:

Клиренс креатинина (CrCl) <15–25 мл/мин? (зависит от конкретного ПОАК и инструкции). Для большинства ПОАК это зона «не рекомендуется» или «противопоказано». Исключение — апиксабан, который в некоторых странах одобрен при диализе.

Нарушение функции печени (класс В или С по Чайлд-Пью)? ПОАК либо строго противопоказаны (ривароксабан, эдоксабан), либо противопоказаны при наличии дополнительных факторов риска кровотечения — нарушения свертывающей системы крови, варикозное расширение вен пищевода (дабигатрана этексилат, апиксабан).

Беременность или лактация? ПОАК строго противопоказаны, только низкомолекулярные гепарины или варфарин (с осторожностью).

Наличие сопутствующей терапии, которая критически взаимодействует с ПОАК (например,

некоторые противосудорожные или антиретровирусные препараты). Варфарин здесь тоже требует контроля, но он более предсказуем в плане коррекции дозы под МНО.

Если да — возвращаемся к варфарину или НМГ. Если нет — идем дальше.

Шаг 3. Оцениваем клиническую ситуацию в пользу ПОАК

Если нет жестких ограничений, ПОАК чаще всего выбирают из-за их преимуществ:

Необходимость быстрого начала действия (ПОАК действуют через 1–4 часа, варфарину нужно 3–5 дней).

Низкая приверженность к регулярному лабораторному контролю (пациенту трудно или невозможно часто сдавать кровь на МНО).

Высокий риск внутричерепных кровоизлияний. Все ПОАК (кроме высоких доз ривароксабана в некоторых анализах) значительно безопаснее варфарина в отношении геморрагического инсульта.

Лабильное МНО на варфарине. Если у пациента имеют место значимые колебания МНО без видимых причин, переход на ПОАК часто решает проблему.

Предпочтения пациента (нежелание менять диету, считать единицы витамина К).

Шаг 4. Если выбор ПОАК — выбираем конкретный препарат

Между дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном и эдоксабаном выбор тоньше. Врачу нужно учесть нюансы, которые мы обсуждали ранее:

Почечная функция (КК) — ключевой фактор.

КК 30–50 мл/мин: Подходят все, но дабигатран требует осторожности. Эдоксабан и ривароксабан (при ФП) имеют утвержденные сниженные дозы. Апиксабан имеет четкие критерии (возраст, вес, креатинин) для снижения дозы до 2,5 мг.

КК 15-29 мл/мин: Выбор сужается. Дабигатран (только 75 мг для ФП, данных по ТЭЛА нет), ривароксабан (с осторожностью для ФП), апиксабан (если под критерии). Эдоксабан — 30 мг.

КК >95 мл/мин: Эдоксабан **противопоказан** для ФП (снижение эффективности). Ривароксабан и апиксабан подходят.

Риск желудочно-кишечного кровотечения.

Ривароксабан имеет самый высокий риск ЖК-кровотечений среди ПОАК (в некоторых исследованиях выше, чем у варфарина). Если у пациента язва в анамнезе, дивертикулез, частые носовые кровотечения, лучше выбрать апиксабан или дабигатран (в низких дозах).

Кратность приема и приверженность.

1 раз в сутки: Ривароксабан, Эдоксабан. Удобно для пациентов, которые забывают принимать лекарства 2 раза.

2 раза в сутки: Дабигатран, Апиксабан. Это физиологичнее (меньше колебания пиковых концентраций), но требует дисциплины. Если пациент пропустит прием раз в сутки, это хуже, чем пропуск при двукратном режиме.

Наличие антидота.

Для экстренных ситуаций у дабигатрана есть идаруцизумаб. Для апиксабана, ривароксабана, эдоксабана специфического антидота пока нет. Если пациент идет на плановую операцию с высоким риском кровотечения, наличие антидота может быть аргументом.

Дисфагия или нарушение всасывания.

Дабигатран требует кислой среды (нельзя вскрывать капсулу), он может хуже всасываться у пациентов после бариатрических операций или с ахлоргидрией.

Ривароксабан нужно принимать с едой для максимальной биодоступности. Если пациент питается парентерально, лучше выбрать апиксабан (меньше зависит от еды).

Шаг 5. Учет особых групп

Пожилые (≥75 лет): Апиксабан часто рассматривается как предпочтительный из-за лучшего профиля безопасности и стабильной концентрации.

Пациенты с высоким весом (>120 кг): Стандартные дозы могут быть недостаточны. Варфарин здесь надежнее (контроль по МНО). Если назначать ПОАК, то мониторинг пиковых концентраций (если доступен) или предпочтение в пользу ривароксабана/апиксабана, так как по ним больше данных у этой группы.

Пациенты с очень низким весом (<50–60 кг): Требуется коррекция дозы. Апиксабан имеет критерий по весу (≤60 кг) для снижения дозы. Эдоксабан также снижается до 30 мг при весе ≤60 кг для лечения ТЭЛА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2010 г. была одобрена реальная альтернатива варфарину – прямой ингибитор тромбина (фактора Ха) дабигатран, за которым последовали ингибиторы фактора Ха – ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. С этого времени прямые оральные антикоагулянты прочно заняли позицию препаратов выбора для длительной антикоагулянтной терапии, что подтверждено актуальными клиническими рекомендациями и обширной доказательной базой. Их ключевые преимущества – благоприятное соотношение эффективности и безопасности, минимальное количество взаимодействий с пищей, удобство фиксированного дозирования и отсутствие необходимости рутинного лабораторного мониторинга – предопределили широкое внедрение в практику. Хотя варфарин остается наиболее часто назначаемым пероральным антикоагулянтом, количество назначений на него сократилось более чем на 50% (примерно с 30 млн в 2011 г. до 14,6 млн в 2019 г.) [15]. Эта тенденция в значительной степени обусловлена увеличением потребления ривароксабана (8,7 млн в 2019 г.) и апиксабана (14 млн в 2019 г.), и ожидается, что в будущем это число возрастет [15, 16, 17].

Такая динамика обусловлена не только удобством применения фиксированных доз без необходимости рутинного лабораторного контроля, но и благоприятным профилем безопасности, особенно в отношении снижения риска внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином [5, 8]. К 2023 г. апиксабан вышел на лидирующие позиции по объему назначений среди всех пероральных антикоагулянтов в США, что связывают с наиболее выгодным соотношением эффективности и риска геморрагических осложнений в крупных наблюдательных исследованиях [15].

Несмотря на это, варфарин полностью не утратил своих позиций. Он остается препаратом выбора для пациентов с механическими протезами клапанов сердца, антифосфолипидным синдромом, а также при тяжелой хронической болезни почек (СКФ < 15–25 мл/мин), где применение новых прямых оральных антикоагулянтов (НОАК) либо противопоказано, либо требует осторожности в связи с их почечным путем выведения [18, 19, 20]. Кроме того, низкая стоимость варфарина и возможность контроля приверженности через измерение МНО сохраняют его значение в определенных социально-экономических группах и регионах с ограниченными ресурсами здравоохранения.

Тем не менее, общая тенденция необратима: ПОАК становятся стандартом антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий и лечении венозных тромбозов. Дальнейший рост их потребления прогнозируется за счет расширения показаний (например, стабильная ишемическая болезнь сердца, прогрессирующее хроническое заболевание почек), а также появления на рынке дженериков, что постепенно нивелирует экономическое преимущество варфарина.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка

Авторы декларируют отсутствие финансовой поддержки.

Funding

The authors declare that he has no financial support.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution

The authors contributed equally to this article.

Список источников

- Nicholson J. H., Leavitt Jr T. Coumadin (warfarin) sodium: A new anticoagulant // *New England Journal of Medicine*. 1956. Vol. 255, № 11. P. 491–501.
- Pundi K. N., Perino A. C., Fan J. et al. Direct Oral Anticoagulant Adherence of Patients With Atrial Fibrillation Transitioned from Warfarin // *Journal of the American Heart Association*. 2021. Vol. 10, № 23. P. e020904.
- Keisu M., Andersson T. B. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran / M. Keisu, // *Handbook of Experimental Pharmacology*. Drug-induced liver injury in humans. 2010. № 196. P. 407–418.
- Mekaj Y. H., Mekaj A. Y., Duci S. B., Miftari E. I. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015. Vol. 11. P. 967–977.
- Geller A. I., Shehab N., Lovegrove M. C. et al. Emergency Visits for Oral Anticoagulant Bleeding // *Journal of General Internal Medicine*. 2020. Vol. 35, № 1. P. 371–373.
- Kubitza D., Becka M., Zuehlsdorf M., Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects // *Journal of Clinical Pharmacology*. 2007. Vol. 47, № 2. P. 218–226.
- Du Y., Zeng Y., Xu S. et al. Oral anticoagulant therapy for patients with atrial fibrillation on long-term dialysis: A network meta-analysis of 137,574 patients // *European Journal of Clinical Investigation*. 2025. Vol. 55, № 12. P. e70120.
- Elenjickal E. J., Travlos C. K., Marques P., Mavrakas T. A. Anticoagulation in Patients with Chronic Kidney Disease // *American Journal of Nephrology*. 2024. Vol. 55, № 2. P. 146–164.
- Shaikh S., Krishna Mohan G. V., Patel B. et al. Comparison of Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, and Vitamin K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation and Liver Disease: A Network Meta-Analysis // *Cureus*. 2024. Vol. 16, № 10. P. e72351.
- Reilly P. A., Lehr T., Haertter S. et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63, № 4. P. 321–328.
- Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *The New England Journal of Medicine*. 2009. Vol. 361, № 12. P. 1139–1151.
- Garcia D. A., Wallentin L., Lopes R. D. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *The New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 365, № 11. P. 981–992.
- Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *The New England journal of medicine*. 2011. Vol. 365, № 10. P. 883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
- Giugliano R. P., Ruff C. T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *The New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 369, № 22. P. 2093–2104.
- Borst J. M., van Rein N., Bakker E. C. M. D. et al. Body weight is negatively associated with direct oral anticoagulant trough concentrations in dabigatran and apixaban users // *British Journal of Haematology*. 2020. Vol. 191, № 5. P. 941–944.
- Thangui S., Kewcharoen J., Yodsuan R. et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulant in morbidly obese patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis // *European Heart Journal. Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2022. Vol. 8, № 4. P. 325–335.
- Upreti V. V., Wang J., Barrett Y. C. et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013. Vol. 76, № 6. P. 908–916.
- Martin, A. C., Thomas W., Mahir Z. et al. Direct Oral Anticoagulant Concentrations in Obese and High Body Weight Patients: A Cohort Study // *Thrombosis and Haemostasis*. 2021. Vol. 121, № 2. P. 224–233.
- Kane S. P. Coagulation Modifiers, ClinCalc DrugStats Database, Version 2025.08. ClinCalc. URL: <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/TC/CoagulationModifiers> (accessed March 30, 2026).
- Troy A., Anderson T. S. National Trends in Use of and Spending on Oral Anticoagulants Among US Medicare Beneficiaries From 2011 to 2019 // *JAMA Health Forum*. 2021. Vol. 2, № 7. P. e211693. <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2021.1693>. PMID: 35977203; PMCID: PMC8796936.
- Kim Y., Khose S., Zhang G. Q. et al. Trends in the Use of Oral Anticoagulants and Associated Expenditures Among Medicaid Programs // *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*. 2021. Vol. 1, № 1. P. e000146.
- Raby J., Bradley V., Sabharwal N. Anticoagulation for patients with mechanical heart valves at the end of life: understanding clinician attitudes and improving decision making // *BMC Palliat Care*. 2021. Vol. 20, № 1. P. 113. <https://doi.org/10.1186/s12904-021-00809-z>. PMID: 34271887; PMCID: PMC8285811.
- Khairani C. D., Bejjani A., Piazza G. et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials // *J Am Coll Cardiol*. 2023. Vol. 81, № 1. P. 16–30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.008>. PMID: 36328154; PMCID: PMC9812926.
- Yin Q., Zheng X., Ni X. et al. Efficacy and safety of oral anticoagulants in the treatment of chronic kidney disease with atrial fibrillation or venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis // *Front Pharmacol*. 2025. Vol. 16. P. 1615284. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1615284>. PMID: 40949128; PMCID: PMC12425454.

References

- Nicholson J. H., Leavitt Jr T. Coumadin (warfarin) sodium: A new anticoagulant. *New England Journal of Medicine*. 1956;255(11):491–501.
- Pundi K. N., Perino A. C., Fan J. et al. Direct Oral Anticoagulant Adherence of Patients With Atrial Fibrillation Transitioned from Warfarin. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(23):e020904.
- Keisu M., Andersson T. B. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran / M. Keisu, *Handbook of Experimental Pharmacology. Drug-induced liver injury in humans*. 2010;(196):407–418.
- Mekaj Y. H., Mekaj A. Y., Duci S. B., Miftari E. I. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:967–977.

5. Geller A. I., Shehab N., Lovegrove M. C. et al. Emergency Visits for Oral Anticoagulant Bleeding. *Journal of General Internal Medicine*. 2020;35(1):371–373.
6. Kubitz D., Becka M., Zuehlsdorf M., Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;47(2):218–226.
7. Du Y., Zeng Y., Xu S. et al. Oral anticoagulant therapy for patients with atrial fibrillation on long-term dialysis: A network meta-analysis of 137,574 patients. *European Journal of Clinical Investigation*. 2025;55(12):e70120.
8. Elenjickal E. J., Travlos C. K., Marques P., Mavrakas T. A. Anticoagulation in Patients with Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*. 2024;55(2):146–164.
9. Shaikh S., Krishna Mohan G. V., Patel B. et al. Comparison of Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, and Vitamin K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation and Liver Disease: A Network Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(10):e72351.
10. Reilly P. A., Lehr T., Haertter S. et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(4):321–328.
11. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–1151.
12. Garcia D. A., Wallentin L., Lopes R. D. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–992.
13. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(10):883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
14. Giugliano R. P., Ruff C. T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093–2104.
15. Borst J. M., van Rein N., Bakker E. C. M. D. et al. Body weight is negatively associated with direct oral anticoagulant trough concentrations in dabigatran and apixaban users. *British Journal of Haematology*. 2020;191(5):941–944.
16. Thangui S., Kewcharoen J., Yodsuwan R. et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulant in morbidly obese patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal. Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2022;8(4):325–335.
17. Upreti V. V., Wang J., Barrett Y. C. et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;76(6):908–916.
18. Martin, A. C., Thomas W., Mahir Z. et al. Direct Oral Anticoagulant Concentrations in Obese and High Body Weight Patients: A Cohort Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2021;121(2):224–233.
19. Kane S. Coagulation Modifiers, ClinCalc DrugStats Database, Version 2025.08. ClinCalc. URL: <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/TC/CoagulationModifiers> (accessed March 30, 2026).
20. Troy A., Anderson T. S. National Trends in Use of and Spending on Oral Anticoagulants Among US Medicare Beneficiaries From 2011 to 2019. *JAMA Health Forum*. 2021;2(7):e211693. <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2021.1693>. PMID: 35977203; PMCID: PMC8796936.
21. Kim Y., Khose S., Zhang G. Q. et al. Trends in the Use of Oral Anticoagulants and Associated Expenditures Among Medicaid Programs. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*. 2021;1(1):e000146.
22. Raby J., Bradley V., Sabharwal N. Anticoagulation for patients with mechanical heart valves at the end of life: understanding clinician attitudes and improving decision making. *BMC Palliat Care*. 2021;20(1):113. <https://doi.org/10.1186/s12904-021-00809-z>. PMID: 34271887; PMCID: PMC8285811.
23. Khairani C. D., Bejjani A., Piazza G. et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):16–30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.008>. PMID: 36328154; PMCID: PMC9812926.
24. Yin Q., Zheng X., Ni X. et al. Efficacy and safety of oral anticoagulants in the treatment of chronic kidney disease with atrial fibrillation or venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2025;16:1615284. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1615284>. PMID: 40949128; PMCID: PMC12425454.

Информация об авторах

Касимова Алина Рашидовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач-клинический фармаколог, отделения клинической фармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена (Санкт-Петербург, Россия), kasi-alina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>; **Борисов Алексей Михайлович**, врач-клинический фармаколог, отделения клинической фармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена (Санкт-Петербург, Россия), laennec1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3449-8196>; **Колбин Алексей Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), alex.kolbin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>.

Information about authors

Alina R. Kasimova, Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Clinical pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Saint Petersburg, Russia), kasi-alina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>; **Alexey M. Borisov**, Clinical pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Saint Petersburg, Russia), laennec1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3449-8196>; **Alexey S. Kolbin**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University Orthopedics (Saint Petersburg, Russia), alex.kolbin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>.