

Д.А. Сычев¹, С.В. Батюкина¹, О.Д. Остроумова¹,
К.Б. Мирзаев¹, А.И. Кочетков¹, Ш.П. Абдуллаев¹,
Ж.А. Созаева¹, П.О. Бочков¹, А.В. Асоскова¹,
Н.П. Денисенко¹, Е.Ю. Эбзева¹, М.С. Черняева²



¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

²Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы,
Москва, Российская Федерация

Персонализация антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек на основе фармакогенетического тестирования

120

Обоснование. Полиморфные варианты генов, кодирующих данные изоферменты и белки-переносчики, участвующие в фармакокинетике прямых оральными антикоагулянтами (ПОАК), способны изменять их функцию и, следовательно, гипотетически могут повышать риск кровотечений, ассоциированных с применением ПОАК. **Цель исследования** — изучение возможной взаимосвязи между наличием полиморфных вариантов генов ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503), CYP3A5 (rs776746) и CYP3A4 (rs35599367) и уровнями остаточной равновесной концентрации ($C_{min,ss}/D$) апиксабана, активностью изофермента CYP3A и развитием кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) С3–С4. **Методы.** В исследование было включено 142 пациента с ФП в сочетании с хронической ХБП стадий С3 и С4, получающие терапию апиксабаном, в возрасте от 58 до 99 лет (медиана возраста — 84 года). Выполнено фармакогенетическое, фармакокинетическое тестирование и оценена активность изоферментной группы CYP3A. **Результаты.** Плазменная концентрация апиксабана зависела от стадии ХБП: более высокий уровень $C_{min,ss}/D$ наблюдался у пациентов с ХБП С4 в сравнении с больными ХБП стадий С3а и С3б. При изучении влияния полиморфизма rs1045642 (C3435T) гена ABCB1 на фармакокинетическую апиксабана обнаружено, что у носителей гомозиготного генотипа ТТ медиана концентрации апиксабана в крови была ниже по сравнению с носителями генотипов СС и ТС ($p = 0,027$ и $0,034$ соответственно). Для полиморфизма rs2032582 гена ABCB1 нами зафиксировано, что пациенты с генотипом GG имели более высокий уровень $C_{min,ss}/D$ апиксабана по сравнению с носителями генотипа GT ($p = 0,037$). В группе с наличием кровотечений метаболическая активность CYP3A была статистически значимо меньше ($p = 0,036$) по сравнению с таковой у пациентов в группе без кровотечений в анамнезе (0,8 (0,5;1,3) и 1,2 (0,7;2,1); $p = 0,036$). Метаболическая активность CYP3A не отличалась у пациентов с различными генотипами полиморфизма CYP3A5 (rs776746) и CYP3A4 (rs35599367). Для полиморфного варианта rs1045642 среди пациентов с кровотечением за период наблюдения было меньше носителей гетерозиготного генотипа ТС (16 (45,7%) пациентов) по сравнению с пациентами с отсутствием кровотечений (43 (53,1%) пациента; $p = 0,024$). **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи изменений генома (полиморфные варианты гена ABCB1 (rs1045642) и гена CYP3A5 (rs776746)) с наличием кровотечений, ассоциированных с применением апиксабана, у пациентов с ФП и ХБП 3–4-й стадий. Механизмы подобной взаимосвязи требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, антикоагулянты, апиксабан, фармакогенетика, фармакокинетика, кровотечения, персонализированная медицина, ABCB1, CYP3A4, CYP3A5

Для цитирования: Сычев Д.А., Батюкина С.В., Остроумова О.Д., Мирзаев К.Б., Кочетков А.И., Абдуллаев Ш.П., Созаева Ж.А., Бочков П.О., Асоскова А.В., Денисенко Н.П., Эбзева Е.Ю., Черняева М.С. Персонализация антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек на основе фармакогенетического тестирования. *Вестник РАМН.* 2023;78(2):120–131. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7807>

Обоснование

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из наиболее распространенных аритмий во всем мире и одна из главных причин ишемического инсульта [1]. Наличие у пациентов с ФП сопутствующей хронической болезни почек (ХБП) обуславливает повышение риска как тромбоемболических осложнений (ТЭО), так и кровотечений, ассоциированных с применением оральными антикоагулянтами. Так, у больных с сочетанием ФП и ХБП риск инсульта или системной тромбоемболии статистически значимо выше, чем у пациентов с ФП и с нормальной функцией почек (отношение рисков (ОР) — 1,49; 95%-й доверитель-

ный интервал (ДИ): 1,38–1,59), риск кровотечений был также повышен у пациентов с ХБП по сравнению с теми, у кого не было данного заболевания (ОР — 1,33; 95%-й ДИ: 1,16–1,53; $p < 0,001$) [2].

Главная цель медикаментозной терапии у пациентов с ФП — профилактика кардиоэмболического инсульта с помощью антикоагулянтной терапии. На сегодняшний день предпочтение отдается прямым оральными антикоагулянтами (ПОАК) [3, 4]. В сравнительных исследованиях данные препараты, как минимум, не уступали по эффективности варфарину и имели ряд преимуществ, таких как более высокая безопасность, возможность назначения в фиксированных дозировках и отсутствие необхо-

димости рутинного мониторинга параметров коагуляции [5]. И хотя риск кровотечений при приеме ПОАК ниже по сравнению с таковым при применении антагонистов витамина К, геморрагические осложнения при лечении ПОАК все же возникают. Так, общий риск больших кровотечений при применении ПОАК в обсервационных исследованиях сохраняется от 1 до 3% в год, преимущественно за счет высокой доли внутричерепных кровотечений (ВЧК) [6–9].

Апиксабан является прямым и высокоселективным ингибитором фактора Ха, в основном метаболизирующимся с помощью изоферментов CYP3A4/5 с незначительным участием CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2, а затем сульфотрансферазой [10]. Апиксабан также является субстратом Р-гликопротеина [11] и выводится в основном с калом (47%) и мочой (29%) [12].

Полиморфные варианты генов, кодирующих данные изоферменты и белки-переносчики, участвующие в фармакокинетике ПОАК, способны изменять их функцию и, следовательно, гипотетически могут повышать риск кровотечений, ассоциированных с применением ПОАК [13]. Например, однонуклеотидный вариант 6981A>G (rs776746) гена CYP3A5 (CYP3A5*3) вызывает дефект сплайсинга, который приводит к полной потере функции данного фермента [13]. И хотя влияние полиморфных генетических вариантов определенных генов на фармакокинетику ПОАК все чаще изу-

чается в различных фармакогенетических исследованиях, доказательств все еще недостаточно. Большинство предыдущих фармакогенетических исследований в этой области было сосредоточено только на изменениях концентраций ПОАК в плазме крови [14–17], поэтому до настоящего времени окончательно не установлена взаимосвязь между наличием полиморфных вариантов генов, кодирующих различные ферменты, участвующие в метаболизме ПОАК, в том числе апиксабана, с риском развития различных неблагоприятных клинических исходов, включая кровотечения. Противоречивые и неубедительные результаты нескольких фармакогенетических исследований, в которых в качестве исхода использовали кровотечения, возможно, обусловлены тем, что они имеют небольшие размеры выборки (обычно $n < 400$), что могло привести к неубедительным результатам [18–20]. В крупнейшем на сегодняшний день фармакогенетическом исследовании ($n = 1806$) было обнаружено, что у пациентов с генотипом GG по полиморфному варианту гена ABCB1 (rs4148738) количество кровотечений на фоне применения апиксабана было статистически значимо меньшим по сравнению с пациентами, которые являлись носителями аллеля А [21]. Однако эти результаты не были воспроизведены в других клинических исследованиях.

Цель исследования — изучение возможной взаимосвязи между наличием полиморфных вариантов генов ABCB1

121

D.A. Sychev¹, S.V. Batyukina¹, O.D. Ostroumova¹, K.B. Mirzaev¹, A.I. Kochetkov¹, Sh.P. Abdullaev¹, J.A. Sozaeva¹, P.O. Bochkov¹, A.V. Asoskova¹, N.P. Denisenko¹, E.Y. Ebzeeva¹, M.S. Chernyaeva²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²State Budgetary Institution of Health “Hospital for War Veterans No. 2” of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation

Personalization of Anticoagulant Therapy with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease Based on Pharmacogenetic Testing

Background. Polymorphic variants of the genes encoding these isoenzymes and carrier proteins involved in the pharmacokinetics of direct oral anticoagulants (DOAC) may alter their function and, therefore, hypothetically may increase the risk of bleeding associated with the use of DOAC.

Aims — to study the possible relationship between the presence of polymorphic variants of ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503), CYP3A5 (rs776746) and CYP3A4 (rs35599367) genes on the residual equilibrium concentration ($C_{min,ss}/D$) of apixaban, CYP3A isoenzyme activity and bleeding development in patients with AF and CKD C3–C4 stages. **Methods.** The study included 142 patients with AF combined with chronic CKD stages C3 and C4, receiving apixaban therapy, aged 58 to 99 years (median age 84 years). Pharmacogenetic, pharmacokinetic testing and assessment of CYP3A isoenzyme group activity were performed. **Results.** Plasma concentration of apixaban depended on the stage of CKD: a higher level of $C_{min,ss}/D$ was observed in patients with CKD stage C4 compared to patients with CKD stage C3a and with CKD stage C3b. When studying the effect of rs1045642 (C3435T) polymorphism of ABCB1 gene on apixaban pharmacokinetics, it was found that carriers of homozygous TT genotype had lower median apixaban concentration in blood compared to carriers of CC and TC genotypes ($p = 0.027$ and 0.034 respectively). For rs2032582 polymorphism of ABCB1 gene, we recorded that patients with GG genotype had higher $C_{min,ss}/D$ level of apixaban compared to GT genotype carriers ($p = 0.037$). CYP3A metabolic activity was statistically significantly lower ($p = 0.036$) in the group with a history of bleeding compared with that in patients in the group without a history of bleeding ($0.8 (0.5; 1.3)$ and $1.2 (0.7; 2.1)$; $p = 0.036$). CYP3A metabolic activity did not differ between patients with different CYP3A5 (rs776746) and CYP3A4 (rs35599367) polymorphism genotypes. For the rs1045642 polymorphic variant, there were fewer carriers of the heterozygous TC genotype (16 (45.7%) patients) among patients with bleeding during the follow-up period compared to patients with no bleeding (43 (53.1%) patients; $p = 0.024$). **Conclusions.** The results of the study indicate the presence of an association between genome-wide changes (polymorphic variants of the ABCB1 (rs1045642) and CYP3A5 (rs776746) gene and the presence of apixaban-associated bleeding in patients with AF and CKD stages 3–4. Mechanisms of such an association require further study.

Keywords: atrial fibrillation, chronic kidney disease, anticoagulants, apixaban, pharmacogenetics, pharmacogenetics, bleeding, personalized medicine, ABCB1, CYP3A4, CYP3A5

For citation: Sychev DA, Batyukina SV, Ostroumova OD, Mirzaev KB, Kochetkov AI, Abdullaev ShP, Sozaeva JA, Bochkov PO, Asoskova AV, Denisenko NP, Ebzeeva EYu, Chernyaeva MS. Personalization of Anticoagulant Therapy with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease Based on Pharmacogenetic Testing. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(2):120–131. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7807>

(rs2032582, rs1045642, rs1128503), *CYP3A5* (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367) на уровне остаточной равновесной концентрации ($C_{\min,ss}/D$) апикабана, активность изофермента *CYP3A* и развитие кровотечений у пациентов с клапанной ФП и ХБП стадий С3–С4.

Методы

Дизайн исследования

Открытое, проспективное, в параллельных группах.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследуемую группу:

- пациенты обоего пола 18 лет и старше с ФП неклапанной этиологии с риском ТЭО по шкале CHA2DS2–VASc ≥ 1 балла для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин, принимающие апикабан, с сопутствующей ХБП стадий 3а, 3б и 4 в соответствии с определением KDIGO 2012 г.;
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения в исследуемую группу:

- возраст менее 18 лет;
- беременность, лактация;
- пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени, СКФ < 15 мл/мин/1,73м² по СКД–ЕРІ, клиренс креатинина (КК) по формуле Кокрофта–Голта менее 15 мл/мин;
- обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем и др.);
- клинически значимое активное кровотечение на момент включения;
- состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий (хирургические операции высокого риска, травмы головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 3 мес, постоянный прием антиагрегантных препаратов, обильное кровотечение любой локализации, состояние после перенесенного геморрагического инсульта или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией в течение последних 12 мес, ВЧК в анамнезе, пациенты в стадии обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, анемия ($Hb < 100$ г/л) или тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9$ /л) любой этиологии, пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза));
- наличие ряда сопутствующих заболеваний/состояний (системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, влияющие на гемостаз, онкологические заболевания, выраженная печеночная недостаточность (классы В и С по Чайлд–Пью) или почечной недостаточностью (КК < 15 мл/мин), тяжелые психические расстройства);
- длительный прием препаратов, обладающих доказанным нефротоксическим действием;
- отказ дать информированное согласие;
- ожидаемая низкая приверженность лечению;
- ожидаемая продолжительность жизни менее 2 лет.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе отделений терапевтического профиля ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ».

Продолжительность исследования

С 1 мая 2021 по 25 декабря 2022 г. Исследование включало 5 визитов, в том числе 4 телефонных (визиты 2–4); визиты 2–5 проводились соответственно через 4, 8, 12 и 16 нед после визита 1. Период наблюдения — 16 нед.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Информация о кровотечениях собиралась с помощью специального опросника.

Методы регистрации исходов

Всем пациентам, включенным в настоящее исследование, были проведены фармакогенетическое тестирование по выбранным полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* и оценка активности изоферментной группы *CYP3A*. Фармакогенетическое исследование проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Для генотипирования производился забор 4 мл крови в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Материал хранился при температуре -28 °С до момента проведения тестирования [22]. Используя ДНК-амплификатор CFX96 Touch Real Time System, с помощью наборов «SNP-Скрин» проводился анализ полиморфизмов rs2032582, rs1045642, rs1128503 гена *ABCB1*, rs776746 гена *CYP3A5* и rs35599367 гена *CYP3A4* [22], а также соответствие их распределения закону Харди–Вайнберга.

Для фармакокинетического тестирования производился забор 4 мл крови в вакуумные пробирки с литий-гепарином Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co. Ltd, Китай) емкостью 6 мл через 13–15 ч после последнего приема апикабана. С целью получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об./мин в течение 15 мин. Выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа Эппендорф и замораживалась [22]. Материал хранился при температуре -28 °С до момента проведения тестирования. С помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200, совмещенного с масс-спектрометром Agilent 6410, определялась остаточная равновесная концентрация апикабана ($C_{\min,ss}$). Так как у пациентов была различная суточная доза апикабана (5 или 10 мг в сутки), $C_{\min,ss}$ апикабана была скорректирована относительно суточной дозы ЛС ($C_{\min,ss}/D$).

Оценку активности изоферментной группы *CYP3A* производили путем измерения концентрации в моче эндогенного субстрата фермента и его метаболита, отношение 6- β -гидрооксикортизола к кортизолу. Низкое соотношение 6- β -гидрооксикортизол/кортизол соответствует низкой активности *CYP3A*, а высокое соотношение 6- β -гидрооксикортизол/кортизол — высокой активности *CYP3A*.

Генотипирование, фенотипирование и фармакокинетическое исследование проводились на базе Научно-исследовательского центра ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 16 от 25 ноября 2020 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0.

Нормальность распределения полученных результатов оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для непрерывных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение среднего (SD). При отклонении распределения параметров от нормы данные представляли в виде медианы (Med) с указанием 25-го и 75-го перцентилей. В случае непараметрических критериев достоверность различий определяли с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 142 пациента обоего пола старше 18 лет с ФП в сочетании с ХБП стадий С3

и С4, получающие терапию апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 2,5 мг 2 раза в сутки; 47 (33,1%) мужчин и 95 (66,9%) женщин в возрасте от 58 до 99 лет (медиана возраста — 84 (76; 90) года), из них 50 пациентов, имеющих ФП и ХБП стадии С3а, 50 больных с ФП и ХБП стадии С3б и 42 пациента с ФП и ХБП стадии С4. Полная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

При изучении распределения генотипов полиморфизма *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) было выявлено 35 (24,6%) носителей генотипа *CC*; 71 (50%) — генотипа *CT* и 36 (25,4%) — генотипа *TT* (табл. 2). По полиморфизму rs2032582 гена *ABCB1* 47 (33,1%) пациентов являлись носителями генотипа *GG*; 68 (47,9%) — генотипа *GT*; 27 (19%) пациентов — генотипа *TT*. По полиморфизму rs1128503 гена *ABCB1* 47 (33,1%) пациентов были носи-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа 1: ФП + ХБП С3а (n = 50)	Группа 2: ФП + ХБП С3б (n = 50)	Группа 3: ФП + ХБП С4 (n = 42)	P1–2 (1–2 группы)	P1–3 (1–3 группы)	P2–3 (2–3 группы)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	30 (60)	22 (44)	23 (54,8)	0,109	0,613	0,304
Постоянная форма ФП, абс. (%)	18 (36)	26 (52)	17 (40,5)	0,107	0,660	0,270
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	2 (4)	2(4)	2 (4,8)	1,000	1,000	1,000
Средний балл по CHA(2) DS(2)–VASc, баллы, Me (Q ₁ ; Q ₃)	5 (4; 6)	5 (5; 7)	5 (5; 6)	0,017*	0,125	0,353
Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений [#] , абс. (%)	47 (94)	49 (98)	42 (100)	0,610	0,305	1,000
Средний балл по HAS-BLED, баллы, Me (Q ₁ ; Q ₃)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	3 (2; 3)	0,473	<0,0001*	0,001*
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	20 (40)	21 (42)	28 (66,7)	0,839	0,011*	0,018*
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q ₁ ; Q ₃)	29,8 (25,2; 23,1)	28,6 (24,04; 32,03)	26,5 (25,2; 30,2)	0,742	0,259	0,195
САД, мм рт. ст., Me (Q ₁ ; Q ₃)	132,5 (128; 146,3)	132,5 (122; 140)	130 (124; 140)	0,810	0,748	0,787
ДАД, мм рт. ст., Me (Q ₁ ; Q ₃)	80 (73,7; 80)	80 (75; 80)	80 (70; 80)	0,928	0,449	0,363
ЧСС, уд./мин, Me (Q ₁ ; Q ₃)	75,5 (70; 80)	76 (69; 83,3)	76 (69,8; 80)	0,745	0,909	0,774
Сопутствующие заболевания						
АГ, абс. (%)	49 (98)	48 (96)	40 (95,2)	1,000	0,878	1,000
ИБС: ПИКС, абс. (%)	10 (20)	20 (40)	19 (45,2)	0,029*	0,009*	0,613
ХСН ФК I–III NYHA, абс. (%)	46 (92)	45 (90)	35 (83,3)	0,834	0,202	0,344
Сахарный диабет, абс. (%)	17 (34)	18 (36)	18 (42,9)	0,834	0,502	0,383
Анемия, абс. (%)	10 (20)	10 (20)	22 (52,4)	1,000	0,001*	0,001*
Медикаментозная терапия						
Апиксабан 2,5 мг × 2 раза в сутки, абс. (%)	19 (38)	26 (52)	39 (92,9)	0,159	<0,0001*	<0,0001*
Апиксабан 5 мг × 2 раза в сутки, абс. (%)	31 (62)	24 (48)	3 (7,1)			

Примечание. * — различия между группами статистически значимы; АГ — артериальная гипертензия; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; САД — систолическое артериальное давление; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; [#] — высокий риск тромбоэмболических осложнений — балл по CHA(2)DS(2)–VASc ≥ 3 для женщин и ≥ 2 для мужчин.

Таблица 2. Распределение генотипов полиморфизмов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* среди обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек стадий С3 и С4

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов, абс. (%)	Частота встречаемости аллелей, %		Равновесие Харди–Вайнберга	
						χ^2	<i>p</i> -value
<i>ABCB1</i>	rs1045642 (С3435Т)	СС	35 (24,6)	С (49,6)	Т (50,4)	3,49	1,000
		ТС	71 (50)				
		ТТ	36 (25,4)				
<i>ABCB1</i>	rs2032582	GG	47 (33,1)	G (67,1)	T (43)	0,12	0,943
		GT	68 (47,9)				
		ТТ	27 (19)				
<i>ABCB1</i>	rs1128503	СС	47 (33,1)	С (58,5)	Т (41,5)	0,27	0,872
		ТС	72 (50,7)				
		ТТ	23 (16,2)				
<i>CYP3A5</i>	rs776746	AG	23 (16,2)	A (8,1)	G (91,9)	1,103	0,576
		GG	119 (83,8)				
<i>CYP3A4</i>	rs35599367	СС	137 (96,5)	С (1,8)	Т (98,2)	0,05	0,977
		СТ	5 (3,5)				

телями генотипа *СС*; 72 (50,7%) — носителями гетерозиготного генотипа *ТС*; 23 (16,2%) пациента имели генотип *ТТ*. В отношении носительства генотипов полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) были выявлены пациенты с генотипом 6986AG (23 человека; 16,2%) и с генотипом 6986GG (119 человек; 83,8%). При изучении полиморфизма rs35599367 гена *CYP3A4* обнаружено 137 (96,5%) носителей генотипа *СС* и 5 (3,5%) носителей генотипа *СТ*. Распределение генотипов всех изучаемых полиморфизмов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (см. табл. 2).

Всем пациентам определялся уровень остаточной равновесной концентрации ($C_{\min,ss}$) апиксабана. У пациентов, принимающих дозу апиксабана 10 мг/сут, $C_{\min,ss}$ составила 143,7 (100,2; 217,7) нг/мл; у пациентов, находившихся на сниженной дозе апиксабана (5 мг/сут), — 95 (61; 164,9) нг/мл. Поскольку у пациентов была различная суточная доза апиксабана (5 или 10 мг/сут), $C_{\min,ss}$ апиксабана была скорректирована относительно суточной дозы ЛС ($C_{\min,ss}/D$).

Плазменная концентрация апиксабана зависела от стадии ХБП: более высокий уровень $C_{\min,ss}/D$ наблю-

дался у пациентов с ХБП С4 в сравнении с группами со стадиями С3а и С3б (табл. 3).

При изучении влияния полиморфизма rs1045642 (С3435Т) гена *ABCB1* на фармакокинетику апиксабана обнаружено, что у носителей гомозиготного генотипа *ТТ* медиана концентрации апиксабана в крови была ниже по сравнению с носителями генотипов *СС* и *ТС* ($p = 0,027$ и $0,034$ соответственно; табл. 4).

Что касается полиморфизма rs2032582 гена *ABCB1*, нами зафиксировано, что пациенты с генотипом *GG* имели более высокий уровень $C_{\min,ss}/D$ апиксабана по сравнению с носителями генотипа *GT*, $p = 0,037$ (табл. 5).

У пациентов, которые являлись носителями генотипа *СС* полиморфизма rs1128503 *ABCB1*, выявлены более высокие значения $C_{\min,ss}/D$ апиксабана по сравнению с носителями *ТС*, $p = 0,020$ (табл. 6).

При сравнении $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана в подгруппах пациентов с различным генотипом полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) и подгруппах пациентов с различными генотипами *CYP3A4* (rs35599367) статистически значимых различий не отмечено.

Таблица 3. $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана (*Me* [С25; С75]) в плазме крови у обследованных пациентов с ФП, получающих апиксабан, в зависимости от стадии сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1: ФП + ХБП С3а (<i>n</i> = 50)	Группа 2: ФП + ХБП С3б (<i>n</i> = 50)	Группа 3: ФП + ХБП С4 (<i>n</i> = 42)	P1–2	P1–3	P2–3
$C_{\min,ss}$ апиксабана, нг/мл	122,3 (75,9; 169,7)	104,3 (71,6; 194)	115 (79,9; 177,5)	0,777	0,793	0,966
$C_{\min,ss}/D$ апиксабана, нг/мл/мг	14,7 (8,6; 22,96)	16,6 (10,6; 24,5)	22,6 (15,4; 35,5)	0,341	0,004*	0,037*

Примечание. P1–2 — различия между первой и второй группами; P1–3 — различия между первой и третьей группами; P2–3 — различия между второй и третьей группами; * — различия между группами статистически значимы.

Таблица 4. $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана (*Me* (С25; С75)) у обследованных пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4 с различными генотипами полиморфизма *ABCB1* С3435Т (rs1045642)

Генотип	СС (<i>n</i> = 35)	ТС (<i>n</i> = 71)	ТТ (<i>n</i> = 36)	P1–2	P1–3	P2–3
$C_{\min,ss}$ апиксабана, нг/мл	133 [86,4; 195]	130,2 [77,7; 185,7]	90,2 [48,3; 135,5]	0,734	0,026*	0,030*
$C_{\min,ss}/D$ апиксабана, нг/мл/мг	20,3 [12,2; 33,3]	18 [11,9; 28,7]	13,4 [8,6; 20,2]	0,650	0,027*	0,034*

Примечание. P1–2 — различия между подгруппами *СС* и *ТС*; P1–3 — различия между подгруппами *СС* и *ТТ*; P2–3 — различия между подгруппами *ТС* и *ТТ*; * — различия между подгруппами статистически значимы.

Таблица 5. $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ аписабана (Me [C25; C75]) у пациентов с различными генотипами полиморфизма *ABCB1* (rs2032582)

Генотип	GG (n = 47)	GT (n = 68)	TT (n = 27)	P1–2	P1–3	P2–3
$C_{\min,ss}$ аписабана, нг/мл	134,2 [86,4; 180,2]	101,8 [61,9; 179,6]	118,3 [70,2; 177,1]	0,085	0,400	0,621
$C_{\min,ss}/D$ аписабана, нг/мл/мг	20,3 [13,2; 35]	17,5 [9,3; 23,4]	15,1 [9,4; 26,7]	0,037*	0,092	0,974

Примечание. P1–2 — различия между подгруппами GG и GT; P1–3 — различия между подгруппами GG и TT; P2–3 — различия между подгруппами GT и TT; * — различия между подгруппами статистически значимы.

Таблица 6. $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ аписабана (Me [C25; C75]) у обследованных пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4 с различными генотипами полиморфизма *ABCB1* (rs1128503)

Генотип	CC (n = 47)	TC (n = 72)	TT (n = 23)	P1–2	P1–3	P2–3
$C_{\min,ss}$ аписабана, нг/мл	134,2 [84,3; 180,2]	102,4 [75,1; 176,6]	118,3 [52,5; 214,2]	0,113	0,468	0,661
$C_{\min,ss}/D$ аписабана, нг/мл/мг	20,3 [13,2; 35]	16,7 [9,3; 23,3]	14,5 [9,4; 26,7]	0,020*	0,112	0,845

Примечание. P1–2 — различия между подгруппами CC и TC; P1–3 — различия между подгруппами CC и TT; P2–3 — различия между подгруппами TC и TT; * — различия между подгруппами статистически значимы.

Метаболическую активность *CYP3A* определяли в каждой подгруппе пациентов с разными генотипами *CYP3A5* (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367): различия активности *CYP3A* в группах не достигали статистической значимости.

Распределение генотипов полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* у обследованных пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4 в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе по анкете (ретроспективный анализ).

При ретроспективном анализе было выявлено 56 (39,4%) пациентов с кровотечением(-ями) в анамнезе: самыми частыми являлись синяки (36 (25,4%)) и носовые кровотечения (25 (17,6%)). Клинические и лабораторные параметры, сопутствующая медикаментозная терапия были сопоставимы в группах с наличием/отсутствием кровотечений в анамнезе (различия между группами статистически незначимы).

Нами было проанализировано распределение генотипов полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* в группах пациентов с наличием/отсутствием кровотечений в анамнезе. При сравнении распределения генотипов полиморфизмов гена *ABCB1* (rs2032582, rs1045642 и rs1128503) в группах больных с наличием/отсутствием кровотечений в анамнезе статистически значимых различий между группами не обнаружено. При сравнении распределения генотипов полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) было выявлено, что в группе с наличием кровотечения(-й) в анамнезе генотип AG обнаружен у 12 (27,3%) пациентов, а в группе без кровотечений — у 11 (11,3%), различие между группами статистически значимо ($p = 0,016$) (табл. 7).

При сравнении частоты распределения генотипов полиморфизма *CYP3A4**22 (rs35599367) C>T статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Таблица 7. Распределение генотипов полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) у обследованных пациентов с ФП и ХБП стадий С3 и С4 в зависимости от наличия кровотечений по анкете (ретроспективный анализ)

Генотип	≥1 балла (n = 44)	0 баллов (n = 98)	<i>p</i>
GG	32 (72,7%)	87 (88,8%)	0,016*
AG	12 (27,3%)	11 (11,3%)	

Примечание. * — различие между группами статистически значимо.

Анализ возможной взаимосвязи между $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ аписабана с наличием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ) у обследованных пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4.

Несмотря на то что у обследованных больных с наличием в анамнезе кровотечений по сравнению с пациентами, у которых их не было, $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ оказались выше, данные различия не достигли статистической значимости.

Мы также оценили метаболическую активность *CYP3A* в группах с наличием/отсутствием кровотечений в анамнезе: в группе с наличием кровотечений метаболическая активность *CYP3A* была статистически значимо меньше ($p = 0,036$) по сравнению с таковой у пациентов в группе без кровотечений в анамнезе (0,8 (0,5; 1,3) и 1,2 (0,7; 2,1); $p = 0,036$). При этом метаболическая активность *CYP3A* не отличалась у пациентов с различными генотипами полиморфизма *CYP3A5* (rs776746) — AG (1,1 (0,5; 2,1)) и GG (1,1 (0,7; 2,0)) и у больных с различными генотипами полиморфизма *CYP3A4* (rs35599367) — CC (1,1 (0,6; 2,2)) и CT (1,1 (0,2; 2,1)).

Анализ возможной взаимосвязи между наличием полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* и развитием кровотечения(-й) за период наблюдения (проспективная часть исследования) у обследованных больных с ФП и ХБП С3 и С4.

В ходе проспективного наблюдения за пациентами в течение 16 нед по различным причинам вышло 26 (18,3%) пациентов. Из них 19 пациентов не отвечали на телефонные звонки, у 4 пациентов зафиксирован летальный исход (родственники пациентов отказались указать причины смерти), 2 пациента перешли на прием других пероральных антикоагулянтов (дабигатран и ривароксабан), 1 пациент прекратил прием аписабана (без замены на другой антикоагулянт) в связи с развившимся тяжелым желудочно-кишечным кровотечением (в дальнейшем у него был диагностирован рак толстой кишки). Таким образом, в последующий анализ были включены данные 116 пациентов.

При проспективном анализе кровотечений было выявлено 35 (30,2%) пациентов с кровотечением за период наблюдения. Самыми частыми являлись синяки (23 (19,8%) пациента) и носовые кровотечения (11 (9,5%) пациентов). Клинические и лабораторные параметры, сопутствующая медикаментозная терапия были сопоставимы в группах с наличием/отсутствием кровотечений за период наблюдения (различия между группами статистически незначимы).

Таблица 8. Распределение генотипов полиморфных вариантов генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* у обследованных пациентов с ФП и ХБП стадий С3 и С4 (проспективная часть исследования)

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов, абс. (%)	Частота встречаемости аллелей (%)		Равновесие Харди–Вайнберга	
						χ^2	<i>p</i> -value
<i>ABCB1</i>	rs1045642 (С3435Т)	СС	30 (25,9)	С (51,3)	Т (52,8)	0,03	0,982
		ТС	59 (50,9)				
		ТТ	27 (23,3)				
	rs2032582	GG	41 (35,3)	G (59,5)	T (40,5)	0,000	1,000
		GT	56 (48,3)				
		TT	19 (16,4)				
rs1128503	СС	40 (34,5)	С (60,3)	Т (39,7)	0,7	0,685	
	ТС	60 (51,7)					
	ТТ	16 (13,8)					
<i>CYP3A5</i>	rs776746	AG	18 (15,5)	А (7,8)	G (92,2)	0,82	0,663
		GG	98 (84,5)				
<i>CYP3A4</i>	rs35599367	СС	112 (96,6)	С (98,3)	Т (1,7)	0,04	0,982
		СТ	4 (3,4)				

У обследованных нами пациентов, которые полностью завершили участие в исследовании, было проанализировано распределение генотипов полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* (табл. 8).

При сравнении генотипов полиморфизма *ABCB1* (полиморфные варианты rs1045642, rs2032582 и rs1128503) обнаружено единственное статистически значимое различие: для полиморфного варианта rs1045642 среди пациентов с кровотечением за период наблюдения было меньше носителей гетерозиготного генотипа *ТС* (16 (45,7%) пациентов) по сравнению с пациентами с отсутствием кровотечений (43 (53,1%) пациента; *p* = 0,024); других статистически значимых различий выявлено не было.

При сравнении распределения генотипов полиморфизма *CYP3A5* 6986А>G (rs776746) у пациентов с ФП и ХБП С3 и С4, получавших апиксабан, в зависимости от наличия/отсутствия кровотечений за период наблюдения выявлена несколько большая частота встречаемости генотипа *AG* в подгруппе больных с наличием кровотечений по сравнению с пациентами, у которых их не было (28,6 и 9,9% соответственно; *p* = 0,077).

При сравнении распределения генотипов полиморфизма *CYP3A4**22 (rs35599367) С>Т у пациентов с ФП и ХБП С3 и С4, получавших апиксабан, в зависимости от развития кровотечений за период наблюдения статистически значимых различий между больными, у которых

произошли кровотечения, и пациентами, у которых их не было, не обнаружено.

При сравнении минимальной $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ концентрации апиксабана в группах с наличием/отсутствием кровотечений за период наблюдения статистически значимых различий не выявлено. При анализе минимальной концентрации апиксабана в группах пациентов с наличием/отсутствием кровотечений за период наблюдения в зависимости от генотипа *GG* или *AG* полиморфизма *CYP3A5* 6986А>G (rs776746) статистически значимых различий также не обнаружено.

Нами были проанализированы $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана в группах больных с наличием и отсутствием кровотечений за период наблюдения у пациентов с генотипами *ТТ*, *ТС* и *СС* полиморфизма *ABCB1* 3435С>Т (rs1045642) и обнаружено, что у носителей генотипа *ТТ* в группе с кровотечением за период наблюдения уровни $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана были статистически значимо ниже по сравнению с носителями генотипа *ТС*, *p* = 0,002 и *p* = 0,001 соответственно (табл. 9).

Мы также оценили метаболическую активность *CYP3A* в подгруппах больных с наличием/отсутствием кровотечений за период наблюдения: в подгруппе пациентов с кровотечением(-ями) метаболическая активность *CYP3A* была статистически значимо меньше (*p* = 0,026) по сравнению с таковой в подгруппе пациентов без кро-

Таблица 9. $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана (*Me* (С25; С75)) у пациентов с различными генотипами полиморфизма *ABCB1* 3435С>Т (rs1045642) с наличием кровотечений за период наблюдения (*Me* (Q1; Q3))

Генотип	СС (n=30)	ТС (n=59)	ТТ (n=27)	P1-2	P1-3	P2-3
С кровотечением(-ями) за период наблюдения (n=35)						
	СС (n=10)	ТС (n=16)	ТТ (n=9)			
$C_{\min,ss}$, нг/мл	170,1 [86,5;220,4]	181,4 [113,4;227,7]	80,9 [45,7;132,4]	0,737	0,053	0,002*
$C_{\min,ss}/D$, нг/мл/мг	20,4[9,6; 33,1]	23,4 [19,6;35,3]	9,4 [7,6;15,4]	0,286	0,113	0,001*
Без кровотечений за период наблюдения (n=81)						
	СС (n=20)	ТС (n=43)	ТТ (n=18)			
$C_{\min,ss}$, нг/мл	116 [74,6;179,4]	119,1 [75;178,2]	97,5 [45,8;139,9]	0,69	0,361	0,558
$C_{\min,ss}/D$, нг/мл/мг	17,9 [11,8;31,6]	15,5 [10,5;26]	15,8 [8,4;22,5]	0,46	0,426	0,8

Примечание: * — различия между группами статистически значимы.

вотечений за период наблюдения (0,7 (0,3; 1,4) и 1,1 (0,6; 1,9) соответственно).

Обсуждение

В нашем исследовании при ретроспективном анализе и анализе результатов проспективного наблюдения обнаружено, что $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ аписабана у пациентов с кровотечением были выше по сравнению с пациентами без кровотечений, однако данные различия не достигли статистической значимости. При этом нами выявлены существенные межиндивидуальные различия в уровнях $C_{\min,ss}$ аписабана.

На сегодняшний день рутинная оценка концентрации ПОАК не рекомендуется [23]. Тем не менее как в обсервационных исследованиях, так и в клинических испытаниях были описаны существенные межиндивидуальные различия в уровнях ПОАК в плазме крови [24, 25]. В нашем исследовании мы также обнаружили существенные межиндивидуальные различия в уровнях $C_{\min,ss}$ аписабана. Учитывая эту изменчивость, возможно, что определенные группы пациентов подвергаются воздействию слишком высоких или слишком низких доз препарата. В другом недавнем исследовании уровней ПОАК в плазме у пациентов с ФП, получавших ривароксабан или дабигатран, были обнаружены существенные межиндивидуальные различия (различные уровни у разных людей) их концентрации в плазме крови; тем не менее индивидуальные уровни ПОАК (уровни у одного и того же человека в разные моменты времени) оставались стабильными в пределах или за пределами терапевтического диапазона [26]. Эти данные свидетельствуют о том, что выполнение измерения концентрации ПОАК при инициации антикоагулянтной терапии обеспечивает точную оценку будущих измерений и повторные (дорогостоящие и трудоемкие) измерения не будут необходимы в стабильной клинической ситуации.

В настоящее время результаты немногочисленных исследований дают представление о том, что существует определенная зависимость «доза–реакция» между минимальной концентрацией ПОАК в плазме крови и риском кровотечений/тромбоэмболий. Так, по данным исследования Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy (RE-LY), в котором у пациентов с ФП сравнивали эффективность и безопасность варфарина и дабигатрана, с помощью модели многомерной логистической регрессии было выявлено, что риск ишемических событий обратно пропорционален минимальным концентрациям дабигатрана (C statistic в регрессивной модели — 0,66; 95%-й ДИ: 0,61–0,71) [27]. Также в данном исследовании было обнаружено увеличение риска больших кровотечений при увеличении минимальной концентрации данного препарата (C statistic в регрессивной модели — 0,72; 95%-й ДИ: 0,69–0,74) (риск больших кровотечений удваивался при концентрации дабигатрана > 210 нг/мл). Другими словами, более высокие значения минимальной концентрации дабигатрана в плазме крови были ассоциированы с более низким риском ТЭО, но с более высоким риском больших кровотечений [27]. В ретроспективном анализе исследования ENGAGE-AF [28], в котором у пациентов с ФП сравнивали эффективность и безопасность варфарина и эдоксабана в стандартной (60 мг 1 раз в сутки) или низкой (30 мг 1 раз в сутки) дозе, низкие уровни эдоксабана в плазме крови были ассоциированы с более высоким риском инсульта и системной эмболии, а более

высокие — с более высоким риском больших кровотечений [28].

В недавнем обсервационном регистровом исследовании START, в котором концентрации ПОАК были измерены у 565 пациентов с ФП, ТЭО в основном возникали у пациентов с самыми низкими минимальными концентрациями данных лекарственных средств в плазме крови в сочетании с высоким суммарным баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc [24]. В другом исследовании, в котором оценивали эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов с острым инсультом ($n = 460$, 51% получали ПОАК), низкие концентрации ПОАК в плазме крови (< 50 нг/мл) были независимым предиктором более высокой степени тяжести инсульта и наличия окклюзии крупных сосудов (отношение шансов (ОШ) — 3,84; 95%-й ДИ: 1,80–8,20) по сравнению со средними или высокими уровнями ПОАК в плазме крови. Однако эти исследования еще не предоставляют окончательных доказательств того, что мониторинг концентрации ПОАК может улучшить клинические исходы, поскольку они ограничены частотой событий и дизайном исследования.

В нашем исследовании у пациентов с ФП и ХБП, принимающих аписабан, при сравнении частоты распределения различных аллелей в подгруппах больных с наличием и отсутствием кровотечений в анамнезе обнаружено, что распределение генотипов было одинаковым в группах пациентов с наличием и отсутствием кровотечений (полиморфные варианты rs2032582, rs1045642 и rs1128503 гена *ABCB1*). Однако при сравнении данных полиморфизмов среди пациентов с кровотечением за период наблюдения выявлено, что в группе с кровотечением было статистически меньше носителей гетерозиготного генотипа *TC* полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1*.

В немногочисленных исследованиях, посвященных изучению влияния генетических факторов на риск геморрагических осложнений у пациентов, принимающих ПОАК, были получены противоречивые результаты. Так, в некоторых из них не была подтверждена связь между наличием различных полиморфных вариантов гена *ABCB1* ни с концентрацией аписабана, ни с частотой геморрагических осложнений [29]. В то же время в других исследованиях подобная связь все-таки была обнаружена. Например, в работе J. Lähteenmäki et al. [21] выявлено, что у пациентов, принимающих аписабан, наличие полиморфизма с.2482-2236G>A (rs1448738) гена *ABCB1* было ассоциировано с более низким риском кровотечений (ОР — 0,37; 95%-й ДИ: 0,16–0,89; $p = 0,025$). Однако в данном исследовании авторы учитывали только большие кровотечения, а пациенты не имели сопутствующей ХБП.

В нашем исследовании при изучении распределения генотипов полиморфного варианта 6986A>G (rs776746) гена *CYP3A5* обнаружено, что в группе с кровотечением в анамнезе пациентов с генотипом *GG* было статистически значимо меньше, чем в группе без кровотечений, а при анализе данных проспективной части исследования выявлена сходная тенденция. Полученные нами результаты входят в противоречие с имеющейся научной информацией, поскольку на сегодняшний день роль нефункционального варианта гена *CYP3A5*3* (аллель G) (rs776746, A>G) наиболее изучена: его наличие ассоциировано со сниженной экспрессией фермента *CYP3A5*, с помощью которого метаболизируется аписабан; носители генотипа *CYP3A5*3/*3* (*GG*) его не экспрессируют вовсе, а носители генотипа *CYP3A5*1/*3* (*AG*) — лишь частично [30]. При этом при сравнении подгрупп пациентов с гено-

типами *AG* и *GG* клинические и лабораторные параметры были сопоставимы и статистически значимо не отличались, также не различалась и сопутствующая медикаментозная терапия. Необходимо отметить, что пациенты с генотипом *AA* гена *CYP3A5* (rs776746) в нашей выборке отсутствовали, поэтому результат, который противоречит фармакогенетическим характеристикам, скорее всего может являться случайным. Данное предположение подтверждается и тем фактом, что нами не обнаружено взаимосвязи между наличием различных генотипов гена *CYP3A5* (rs776746) с метаболической активностью *CYP3A* и с $C_{\min,ss}/C_{\min,ss}/D$ апиксабана. Представляется целесообразным проводить дальнейшие фармакогенетические исследования этого полиморфизма у пациентов с ФП африканского происхождения, у которых аллель *A* встречается гораздо чаще (более чем в 70% случаев), чем у лиц европеоидной расы [31].

Однако опубликованы результаты исследования, в котором изучалось влияние данного полиморфизма (*CYP3A5* 6986A>G (rs776746)) на изменение протромбинового времени у пациентов, принимающих ривароксабан после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. В данном исследовании генотип *CYP3A5**1/*3 (*AG*) был ассоциирован с увеличением протромбинового времени [32], следовательно, можно предположить, что у носителей данного генотипа антикоагулянтный эффект ривароксабана выражен в большей степени по сравнению с носителями генотипа *GG* и в связи с этим у носителей генотипа *AG* может быть выше риск кровотечений. Также в данном исследовании отмечается, что наиболее существенный вклад в различие между измерениями протромбинового времени за 1 ч до приема ривароксабана и через 3 ч после приема ривароксабана вносили пациенты с генотипом *AG*, чем пациенты с генотипом *GG*: у носителей генотипа *AG* прирост протромбинового времени был статистически значимо большим, в отличие от носителей генотипа *GG*. В данном исследовании авторы не оценивали фармакокинетические параметры ривароксабана, однако исходя из полученных данных можно предположить, что у пациентов с генотипом *AG* могла быть выше максимальная (пиковая) концентрация препарата в плазме крови [32]. Полученные факты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данного полиморфизма и его возможного влияния на гемостаз и фармакокинетические параметры апиксабана.

Мы не обнаружили статистически значимых различий в распределении частоты генотипов полиморфизма rs35599367 гена *CYP3A4* в подгруппах пациентов с наличием/отсутствием кровотечений. Данный полиморфизм также не влиял на метаболическую активность *CYP3A* и $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана. Однако следует отметить, что в нашей выборке почти все пациенты — носителями генотипа *CC* (96,5%) и лишь 3,5% были гетерозиготами, данное распределение делает невозможным оценить влияние данного гена на риск геморрагических осложнений. В настоящее время опубликованы результаты единственного исследования, в котором изучалась роль полиморфизма rs35599367 гена *CYP3A4* как фактора, влияющего на концентрацию апиксабана и риск кровотечений [33], в котором подобная взаимосвязь также не была выявлена.

В нашем исследовании в проспективной и ретроспективной частях метаболическая активность *CYP3A* в группах с наличием кровотечений была статистически значимо меньше, однако изучаемые полиморфизмы генов *CYP3A5* и *CYP3A4* не влияли на данный изофермент.

Цитохром P450 *CYP3A* является наиболее важным ферментом, участвующим в метаболизме 30–40% назначаемых в настоящее время лекарственных средств [34]. Уровень экспрессии и активность *CYP3A* демонстрируют большую внутри- и межиндивидуальную вариабельность, что способствует непредсказуемому ответу на лекарство и токсичность. Сообщалось, что генетические факторы влияют на изменчивость экспрессии и активности *CYP3A* [35]. Хорошим примером служит ранее упомянутый полиморфизм *CYP3A5**3 (rs776746, 6986 A>G), который соотносится с более низкой метаболической активностью *CYP3A5* [30].

Однако «быстрые» метаболизаторы могут демонстрировать такой же уровень активности *CYP3A*, как и «медленные» метаболизаторы, хотя, согласно их фармакогенетическим характеристикам, они должны иметь более высокую метаболическую активность данного фермента. Это явление, которое превращает генотипически «быстрые» метаболизаторы в фенотипически «медленные» метаболизаторы лекарственных средств, тем самым изменяя их клиническую реакцию, называется феноконверсией [36].

Известно, что при почечной недостаточности активность *CYP3A* у людей снижается [37]. Сообщалось, что некоторые уремиические токсины, паратиреоидный гормон и воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа, подавляют активность *CYP3A* при почечной недостаточности [38, 39]. Эти вещества могут участвовать в феноконверсии *CYP3A* у пациентов с ХБП и сниженной функцией почек. Так, согласно результатам исследования Y. Suzuki et al. [40], у пациентов с хронической почечной недостаточностью изменение активности *CYP3A*, необъяснимое генетическими факторами, может быть обусловлено накоплением индоксилсульфата (растворимого, связанного с белками уремического токсина, образующегося в результате метаболизма поступающего с пищей триптофана в индол при участии бактерий). Исходя из вышеизложенного можно предположить, что в нашей выборке пациентов также присутствовал феномен феноконверсии.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет несколько ограничений: небольшая выборка пациентов; один собранный образец для определения минимальных концентраций и отсутствие определения пиковых концентраций в плазме; ограниченное количество изученных полиморфизмов (что снижает возможность анализа влияния генетических вариаций на фармакокинетику изучаемого препарата); отсутствие больших кровотечений за период наблюдения.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи изменений генома (полиморфные варианты гена *ABCB1* (rs1045642) и гена *CYP3A5* (rs776746)) с наличием кровотечений, ассоциированных с применением апиксабана, у пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4. Однако патофизиологические механизмы подобной взаимосвязи требуют дальнейшего изучения. Существует необходимость в планировании и проведении более крупных популяционных исследований среди пациентов различных этнических групп и изучении

влияния на параметры фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана ряда биохимических маркеров, ассоциированных с наличием и тяжестью ХБП.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа поддержана грантом РФФИ № 22-15-00251 «Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогенного подхода».

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Д.А. Сычев — идея проведения исследования, разработка дизайна исследования, разработка дизайна клинической части исследования, проверка и редактирование текста статьи; С.В. Батюкина — разработка дизайна исследования, набор участников исследования, взятие биоматериала, статистическая обработка данных,

написание статьи; О.Д. Остроумова — идея проведения исследования, разработка дизайна исследования, разработка дизайна клинической части исследования, проверка и редактирование текста статьи; К.Б. Мирзаев — проверка и редактирование текста статьи; А.И. Кочетков — проверка и редактирование текста статьи; Ш.П. Абдуллаев — проведение фенотипирования и генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; Ж.А. Созаева — проведение фенотипирования и генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; П.О. Бочков — проведение фенотипирования и генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; А.В. Асоскова — проведение фенотипирования и генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; Н.П. Денисенко — проверка и редактирование текста статьи; Е.Ю. Эбзеева — проверка и редактирование текста статьи; М.С. Черняева — проверка и редактирование текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics–2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–e596. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
- Olesen JB, Lip GY, Kamper A-L, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625–635. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105594>
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 7. — С. 4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–962. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–2352. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>
- EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–2510. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
- Eikelboom J, Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *Am J Med*. 2016;129(11S):S33–S40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.003>
- Wang L, Zhang D, Raghavan N, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(3):448–458. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.109.029694>
- Zhang D, He K, Herbst JJ, et al. Characterization of efflux transporters involved in distribution and disposition of apixaban. *Drug Metab Dispos*. 2013;41(4):827–835. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.112.050260>
- Byon W, Garonzik S, Boyd RA, et al. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(10):1265–1279. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00775-z>
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001;27(4):383–391. doi: <https://doi.org/10.1038/86882>
- Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;145:24–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.07.005>
- Ueshima S, Hira D, Fujii R, et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(9):329–336. doi: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000294>
- Ueshima S, Hira D, Kimura Y, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1301–1312. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13561>
- Cosmi B, Salomone L, Cini M, et al. Observational study of the inter-individual variability of the plasma concentrations of direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) and the effect of rs4148738 polymorphism of ABCB1. *J. Cardiol. Ther*. 2019;7(1):8–14. doi: <https://doi.org/10.12970/2311-052x.2019.07.02>
- Ing Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. *Front Pharmacol*. 2016;7:494. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00494>
- Sennesael AL, Larock A-S, Douxfils J, et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: insights from a prospective study. *Thromb J*. 2018;16:28. doi: <https://doi.org/10.1186/s12959-018-0183-3>
- Roşian A-N, Roşian ŞH, Kiss B, et al. Interindividual Variability of Apixaban Plasma Concentrations: Influence of Clinical and Genetic Factors in a Real-Life Cohort of Atrial Fibrillation Patients. *Genes (Basel)*. 2020;11(4):438. doi: <https://doi.org/10.3390/genes11040438>

21. Lähteenmäki J, Vuorinen AL, Pajula J, et al. Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):768–776. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.2316>
22. Батюкина С.В., Черняева М.С., Мирзаев К.Б., и др. Взаимосвязь полиморфных вариантов гена *ABCB1* (rs2032582, rs1045642, rs1128503) и гена *CYP3A5* (rs776746) с развитием геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек на фоне приема апиксабана // *Эффективная фармакотерапия.* — 2022. — Т. 18. — № 40. — С. 8–15. [Batyukina SV, Chernyaeva MS, Mirzaev KB, et al. Relationship between polymorphic variants of the *ABCB1* gene (rs2032582, rs1045642, rs1128503) and the *CYP3A5* gene (rs776746) with the development of hemorrhagic complications in patients with non-claped president fibrillation in a combination with chronic kidney disease in the background of apixaban. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(40):8–15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-40-8-15>
23. Van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014;124(12):1968–1975. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-571232>
24. Testa S, Paoletti O, Legnani C, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2018;16(5):842–848. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14001>
25. Gulilat M, Tang A, Gryn SE, et al. Interpatient Variation in Rivaroxaban and Apixaban Plasma Concentrations in Routine Care. *Can J Cardiol.* 2017;33(8):1036–1043. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.04.008>
26. Gulpen AJW, Ten Cate H, Henskens YMC, et al. The daily practice of direct oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation; an observational cohort study. *PLoS One.* 2019;14(6):e0217302. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217302>
27. Reilly PA, 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). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):321–328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104>
28. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2288–2295. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61943-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61943-7)
29. Roşian A N, Iancu M, Trifa AP, et al. An Exploratory Association Analysis of *ABCB1* rs1045642 and *ABCB1* rs4148738 with Non-Major Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients Treated with Dabigatran or Apixaban. *J Pers Med.* 2020;10(3):133. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm10030133>
30. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(3):340–348. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.129>
31. Cunningham F, Allen JE, Allen J, et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D988–D995. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1049>
32. Сычев Д.А., Миннигулов Р.М., Рыжикова К.А., и др. Оценка влияния полиморфизмов генов *ABCB1* и *CYP3A5* на степень изменения протромбинового времени под влиянием ривароксабана у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей // *Вестник РГМУ.* — 2018. — № 5. — С. 119–124. [Sychev DA, Minnigulov RM, Ryzhikova KA, et al. Assessment of the effect of *ABCB1* and *CYP3A5* polymorphisms on the degree of change in prothrombin time under the influence of rivaroxaban in patients after arthroplasty of large joints of the lower extremities. *Vestnik RGMU.* 2018;5:119–124. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2018.068>
33. Attelind S, Hallberg P, Wadelius M, et al. Genetic determinants of apixaban plasma levels and their relationship to bleeding and thromboembolic events. *Front Genet.* 2022;13:982955. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.982955>
34. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, et al. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem.* 2008;392(6):1093–1108. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2291-6>
35. Klein K, Zanger UM. Pharmacogenomics of Cytochrome P450 3A4: Recent Progress Toward the “Missing Heritability” Problem. *Front Genet.* 2013;4:12. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00012>
36. Shah RR, Smith RL. Phenocopy and phenoconversion: do they complicate association studies? *Pharmacogenomics.* 2012;13(9):981–984. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs.12.71>
37. Thomson BK, Nolin TD, Velenosi TJ, et al. Effect of CKD and dialysis modality on exposure to drugs cleared by nonrenal mechanisms. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(4):574–582. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.09.015>
38. Guévin C, Michaud J, Naud J, et al. Down-regulation of hepatic cytochrome p450 in chronic renal failure: role of uremic mediators. *Br J Pharmacol.* 2002;137(7):1039–1046. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704951>
39. Dickmann LJ, Patel SK, Rock DA, et al. Effects of interleukin-6 (IL-6) and an anti-IL-6 monoclonal antibody on drug-metabolizing enzymes in human hepatocyte culture. *Drug Metab Dispos.* 2011;39(8):1415–1422. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.111.038679>
40. Suzuki Y, Muraya N, Fujioka T, et al. Factors involved in phenoconversion of CYP3A using 4β-hydroxycholesterol in stable kidney transplant recipients. *Pharmacol Rep.* 2019;71(2):276–281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.12.007>

130

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Батюкина Светлана Владимировна, аспирант [Svetlana V. Batyukina, Postgraduate Student]; адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [address: 2/1, bld. 1, Barrikadnaya str., 125993, Moscow, Russia]; e-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru, SPIN-код: 8409-9521, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Dmitriy A. Sychev, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: rmaro@rmaro.ru, SPIN-код: 4525-7556, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор [Olga D. Ostroumova, MD, PhD, Professor]; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, SPIN-код: 3910-6585, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Мирзаев Карин Бадаевич, д.м.н. [Karin B. Mirzaev, MD, PhD]; e-mail: karin05doc@yandex.ru, SPIN-код: 8308-7599, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент [Alexey I. Kochetkov, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: ak_info@list.ru, SPIN-код: 9212-6010, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, к.б.н. [*Sherzod P. Abdullayev*, PhD in Biology]; e-mail: abdullaevsp@gmail.com, SPIN-код: 1727-2158, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

Созаева Жаннет Алимовна, младший научный сотрудник [*Zhannet A. Sozaeva*, Junior Researcher]; e-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru, SPIN-код: 4138-4466, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

Бочков Павел Олегович, к.б.н., старший научный сотрудник [*Pavel O. Bochkov*, PhD in Biology, Senior Researcher]; e-mail: bok-of@yandex.ru, SPIN-код: 5576-8174, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8555-5969>

Асоскова Анастасия Валерьевна, ассистент [*Anastasiia V. Asoskova*, Assistant]; e-mail: stasya.asoskova@mail.ru, SPIN-код: 5530-9490, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2228-8442>

Денисенко Наталья Павловна, к.м.н. [*Natalia P. Denisenko*, MD, PhD]; e-mail: Natalypilipenko3990@gmail.com, SPIN-код: 5883-6249, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

Эбзеева Елизавета Юрьевна, к.м.н., доцент [*Elizaveta Yu. Ebzeeva*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: veta-veta67@mail.ru, SPIN-код: 2011-6362, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Черняева Марина Сергеевна, к.м.н., доцент [*Marina S. Chernyaeva*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: doctor@chernyaeva.ru, SPIN-код: 2244-0320, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>