

Д.А. Сычев, И.Н. Сычев, К.Б. Мирзаев, Э.И. Рыткин*, Д.В. Иващенко,
И.В. Буре, В.А. Отделенов

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

Клинико-фармакологические технологии персонализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на прямые оральные антикоагулянты

Одной из важных причин развития ятрогенных лекарственных поражений внутренних органов является недоучет врачами при выборе лекарственных средств (ЛС) и их режимов дозирования индивидуальных особенностей фармакокинетики препаратов в организме пациента, которая во многом определяется активностью ферментативных систем биотрансформации ЛС (ферменты I фазы — изоферменты цитохрома P-450, карбоксиэстеразы и др., ферменты II фазы — N-ацетилтрансфераза и др.) и активностью транспортеров, участвующих в процессах всасывания, распределения и выведения ЛС (P-гликопротеин, транспортеры органических анионов и катионов). При этом активность этих систем зависит от генетических особенностей пациентов (полиморфизмы соответствующих генов — предмет изучения фармакогенетики) и негенетических факторов, таких как сопутствующие заболевания и профилактике развития ятрогенных лекарственных поражений внутренних органов с использованием как фармакогенетических (уже активно проводятся), так и фармакокинетических (мониторинг равновесных концентраций лекарств в биологических жидкостях, малоинвазивная оценка активности ферментативных систем, и прежде всего изоферментов цитохрома P-450) исследований, которые будут доступны врачам (в т.ч. с помощью информационных технологий — за счет разработки компьютеризированной системы поддержки принятия клинических решений), позволит им персонализировать применение лекарств, сводя к минимуму нежелательные лекарственные реакции и снижая тем самым инвалидизацию и смертность от них. Таким образом, актуальными представляются комплексные (фармакогенетические и фармакокинетические) подходы к прогнозированию и профилактике (на основе создания алгоритмов выбора ЛС и их режимов дозирования) ятрогенных лекарственных поражений внутренних органов у пациентов с социально значимыми заболеваниями.

Ключевые слова: персонализация, фармакотерапия, фармакогенетика, антикоагулянты.

(Для цитирования: Сычев Д.А., Сычев И.Н., Мирзаев К.Б., Рыткин Э.И., Иващенко Д.В., Буре И.В., Отделенов В.А. Клинико-фармакологические технологии персонализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на прямые оральные антикоагулянты. Вестник РАМН. 2019;74(5):XXX–XXX. doi: 10.15690/vramn1214)

D.A. Sychev, I.N. Sychev, K.B. Mirzaev, E.I. Rytkin*, D.V. Ivashchenko,
I.V. Bure, V.A. Otdelenov

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

Clinical Pharmacology Technologies for Personalization of Cardiovascular Diseases Drug Treatment: Focus on Direct Oral Anticoagulants

One of the main causes for adverse reactions development is not taking into account the pharmacokinetics of drugs and the dose. Pharmacokinetics of drugs is mostly defined by the cytochrome P-450 isoenzymes activity, carboxylesterases and many other isoenzymes of drug metabolism, as well as ADME transporters (P-gp etc.) which take part in the process of drug metabolism. The activity of these isoenzymes is defined by the genetic aspects of patients and non-genetic aspects such as comorbidity and drug-drug interactions. The development of complex algorithms for personalization of therapy based on the results of pharmacogenetic studies and in the form of a decision support system will play an important role in reduction of adverse drug reactions. A lot can be achieved for personalization of Direct Oral Anticoagulants for treatment of cardiovascular diseases. New approaches are being developed based on the results of pharmacogenetic and pharmacokinetic testing that will help diminish adverse effects of drugs.

Keywords: pharmacogenetics, anticoagulants, precision medicine.

(For citation: Sychev DA, Sychev IN, Mirzaev KB, Rytkin EI, Ivashchenko DV, Bure IV, Otdelenov VA. Clinical pharmacology technologies for personalization of cardiovascular diseases drug treatment: focus on direct oral anticoagulants. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(5):XXX–XXX. doi: 10.15690/vramn1214)

Предпосылки к персонализации фармакотерапии

Несмотря на внедрение в клиническую практику большого количества лекарственных средств (ЛС) (в России зарегистрировано более 17 000 ЛС) и методологии доказательной медицины (клинические руководства и рекомендации), лекарственные ятрогении¹ остаются серьезной медицинской проблемой. По сути, лекарственные ятрогении проявляются у пациентов развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР), приводящих к поражению органов, нарушению их функции, инвалидизации и смерти. По данным Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration, FDA), только в США регистрируется до 2 млн серьезных НЛР ежегодно, из них 100–240 тыс. со смертельным исходом, что выводит проблему на 4–6-е место среди всех причин смертности населения. До 10–16% госпитализаций обусловлены развитием НЛР, а в государственном масштабе на их коррекцию тратится ежегодно до 136 млрд долларов, что составляет 10–20% расходов, идущих на здравоохранение в целом. Частота развития НЛР среди госпитализированных пациентов составляет в среднем 14,7%, в амбулаторной практике достигает ~41% случаев, при этом серьезные осложнения, связанные с приемом ЛС, являются наиболее частой причиной госпитализаций. До 20% всех развившихся НЛР расцениваются врачами как серьезные, т.е. приводящие к продлению госпитализаций, инвалидизации, смерти, в то же время до 30% НЛР у пациентов стационара относятся к числу предотвратимых [1].

Наиболее частыми серьезными НЛР являются именно ятрогенные лекарственные поражения внутренних органов, в частности желудочно-кишечного тракта, из них наиболее опасны для жизни лекарственно-индуцированные кровотечения в органы желудочно-кишечного тракта и другие органые поражения, в т.ч. сопровождающиеся нарушением их функций — миотоксические, кардиотоксические (включая аритмогенность), нефротоксические [2]. При этом актуальной для решения проблемы является оценка реальной картины распространенности в клинической практике ятрогенных лекарственных поражений, в том числе с помощью такого перспективного фармакоэпидемиологического инструмента, как метод глобальных триггеров (global trigger tool) [3]. Одной из важных причин развития ятрогенных лекарственных поражений внутренних органов является недоучет врачами при выборе лекарств и их режимов дозирования индивидуальных особенностей фармакокинетики ЛС в организме пациента, которая во многом определяется активностью ферментативных систем биотрансформации ЛС (ферменты I фазы — изоферменты цитохрома P-450, карбоксиэстеразы и др., ферменты II фазы — N-ацетилтрансфераза и др.) и активностью транспортеров, участвующих в процессах всасывания, распределения и выведения ЛС (P-гликопротеин, транспортеры органических анионов и катионов). При этом активность этих систем зависит от генетических особенностей пациентов (предмет изучения фармакогенетики — полиморфизмы соответствующих генов) и негенетических факторов, в частности сопутствующих заболеваний и состояний, а также межлекарственных взаимодействий [4]. С этих

позиций разработка комплексного подхода к прогнозированию и профилактике развития ятрогенных лекарственных поражений внутренних органов с использованием фармакогенетических (подобные исследования уже активно проводятся) и фармакокинетических (мониторинг равновесных концентраций лекарств в биологических жидкостях, малоинвазивная оценка активности ферментативных систем, и прежде всего изоферментов цитохрома P-450) исследований, которые будут доступны врачам (в т.ч. с помощью информационных технологий — за счет разработки компьютеризированной системы поддержки принятия клинических решений), позволит им персонализировать применение лекарств, сводя к минимуму НЛР, а значит, снижая инвалидизацию и смертность от них.

Таким образом, актуальным представляется комплексный (фармакогенетические и фармакокинетические исследования) подход к прогнозированию и профилактике (на основе создания алгоритмов выбора ЛС и их режимов дозирования) ятрогенных лекарственных поражений внутренних органов у пациентов с социально значимыми заболеваниями.

Клинико-фармакологические технологии персонализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний

321

В настоящее время клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины, такие как фармакогенетические и фармакокинетические исследования, рассматриваются в качестве перспективных подходов к повышению безопасности современной фармакотерапии, позволяющих прогнозировать и профилактировать ятрогенные лекарственные поражения органов. Персонализированная медицина — это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит использование новых методов молекулярного анализа (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, микробиомика) для улучшения оценки предрасположенности (прогнозирование) к болезням и их «управлением» (профилактика и лечение) [5], что является отражением «трансляционности» данного направления. В идеале, сутью внедрения методологии персонализированной медицины в клиническую практику является подход к оказанию медицинской помощи на основе индивидуальных характеристик пациентов, для чего они должны быть распределены в подгруппы в зависимости от предрасположенности к болезням и ответу на то или иное вмешательство. При этом профилактические и лечебные вмешательства должны быть применены у тех, кому они действительно пойдут на пользу, будут безопасны и приведут к экономии затрат. В настоящее время из всех технологий персонализированной медицины в клиническую практику активно входят фармакогенетическое тестирование, фармакокинетические исследования (терапевтический лекарственный мониторинг) [6]. Однако разработка подобных подходов к прогнозированию и профилактике ятрогенных лекарственных поражений органов невозможна без оценки истинной картины частоты и структуры подобного рода осложнений. Результаты рандомизированных клинических исследований, проводимых в искусственных условиях в рамках жесткого протокола, не позволяют оценить реальный масштаб проблемы медикаментозных осложнений. В настоящее время активно разрабатывается и внедряется метод глобальных триггеров,

¹ Ятрогения (от древнегреч. iatros — врач, genes — порождаяющий) — патологическое состояние пациента, обусловленное теми или иными действиями медицинских работников.

позволяющий в условиях лечебно-профилактической организации эффективно регистрировать и анализировать неблагоприятные события у пациентов и, в частности, развитие ятрогенных лекарственных поражений внутренних органов [3]. В России подобные подходы ранее не применялись. Среди всех ятрогенных лекарственных поражений внутренних органов при применении таких ЛС, как оральные антикоагулянты («старые» — кумариновые, включая варфарин и аценокумарол, и «новые» — дабигатран, ривароксабан и апиксабан), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор), лидируют кровотечения различной локализации (в т.ч. желудочно-кишечные) и эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта [7]. И если для «старых» оральных антикоагулянтов и современного средства клопидогрел фармакогенетические подходы к профилактике кровотечений разработаны и валидизированы (изучение полиморфизма генов *CYP2C9*, *VKORC1* и др.), то для других упомянутых препаратов поиск фармакогенетических маркеров, ассоциированных с кровотечениями, еще только продолжается [8, 9], а фармакокинетические подходы не разработаны вовсе или имеются единичные исследования в этой области [10]. Аналогичная ситуация и со статинами (внедряется изучение полиморфизма гена *SLCO1B1* для прогнозирования миопатии) [11], нейрорептиками (внедряется изучение полиморфизма гена *CYP2D6* для прогнозирования НЛР) [12], противотуберкулезными препаратами (внедряется изучение полиморфизма гена *NAT2* для прогнозирования гепатотоксичности изониазида) [13]: разрабатываемые подходы к прогнозированию лекарственных осложнений не дополняются фармакокинетическими исследованиями (включая оценку активности ферментов биотрансформации лекарств и транспортеров), из-за чего их прогностическая ценность остается невысокой. Кроме того, не учитываются этические аспекты использования фармакогенетических тестов в клинической практике, а именно вариабельность генетически детерминированной чувствительности к лекарственным средствам у представителей различных этнических групп, что особенно актуально для такого многонационального государства, как Россия [14]. Внедрение разрабатываемых на основе фармакогенетических и фармакокинетических исследований подходов наиболее эффективно, если использовать компьютеризированные системы поддержки принятия решений [15], которые имеются для отдельных фармакогенетических тестов, в том числе в виде мобильных приложений [16].

Предпосылки персонализации применения прямых оральных антикоагулянтов

Антикоагулянтная терапия в терапевтическом диапазоне концентраций антикоагулянтов в плазме крови является краеугольным камнем профилактики и лечения тромбозомболических осложнений. Варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, нефракционированный и низкомолекулярные гепарины используются для лечения и профилактики венозных тромбозов, а также профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Частота тромбоза глубоких вен нижних конечностей в отсутствии профилактики составляет 22% при инфаркте миокарда, 25–32% у пациентов, находящихся в палатах интенсивной терапии, 50% — у ортопедических пациентов и может достигать 56% при инсульте

[17]. Антикоагулянты могут вызывать серьезные и даже фатальные НЛР в виде геморрагических осложнений у госпитализированных пациентов, что подтверждается многочисленными исследованиями:

- антикоагулянты относятся к одной из пяти основных групп лекарств, связанных с развитием НЛР и **безопасностью** пациентов [18]: на их долю приходится 32% НЛР, регистрируемых в клинических больницах США, что вдвое больше, чем для других групп ЛС;
- до 7,2% медицинских ошибок, зарегистрированных в стационарах, были связаны с назначением антикоагулянтов, из них 6,2% потребовали дополнительного лечения [19];
- антикоагулянты занимают 1-е место среди причин обращения за неотложной помощью и 2-е место после инсулина по частоте повторных госпитализаций, связанных с развитием НЛР [19];
- антикоагулянты и инсулин приводят к развитию НЛР в каждом седьмом случае назначения у пациентов отделения реанимации и являются причиной более 1/4 этих реакций среди всех госпитализаций [20];
- в развитии 32,2% предотвратимых НЛР установлено участие антикоагулянтов, что в два раза чаще, чем для других ЛС [21];
- антикоагулянты приводили к 121 НЛР из 1523, из которых 1/3 была предотвратимой [22].

Таким образом, антикоагулянты способны причинить значительный вред здоровью пациентов, что связано с ятрогенными осложнениями медикаментозной терапии. Институт безопасной лекарственной практики (Institute for Safe Medication Practice, ISMP; США) включил антикоагулянты в список лекарственных препаратов высокого риска из-за значительной частоты угрожающих жизни кровотечений или тромбозов, особенно если в медицинской организации не обеспечена безопасность их применения. Отдельно необходимо отметить, что до половины НЛР, вызванных антикоагулянтами, являются ятрогенными (связаны с действиями/бездействиями медицинского работника) и, следовательно, являются предотвратимыми.

В дополнение к клиническим последствиям геморрагических осложнений заслуживают внимания непомерные затраты на их коррекцию. В среднем для лечения пациента с серьезным кровотечением требуется 7-дневная госпитализация со средней стоимостью 12 262 доллара [23]. Расходы на медицинскую помощь пациенту, пережившему серьезное кровотечение, за 12 мес оцениваются в среднем в 36 571 доллар против 22 824 для пациента без подобного осложнения [23].

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК; ранее — новые оральные антикоагулянты, или неантагонисты витамина К) представляют собой группу ЛС, напрямую ингибирующих факторы свертывания крови. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты из группы ПОАК: дабигатран, ривароксабан, апиксабан (Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>). Дабигатран является прямым обратимым конкурентным антагонистом тромбина (II фактор), который способствует превращению фибриногена в фибрин, сшиванию фибриновых мономеров и дальнейшей активации факторов свертывания V и VIII. Ривароксабан и апиксабан являются прямыми конкурентными обратимыми антагонистами активированного фактора X (Xa), представляющего собой активный компонент комплекса протромбиназы, который катализирует превращение про-

тромбина (фактор II) в тромбин (фактор IIa). Основными показаниями к ПОАК являются профилактика венозной тромбоземболии у пациентов, перенесших эндопротезирование суставов нижних конечностей, профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, лечение и профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии. К преимуществам ПОАК в сравнении с широко применяемым ранее непрямым витамин-К-зависимым антикоагулянтом варфарином, относятся более предсказуемый антикоагулянтный эффект; отсутствие необходимости в подборе дозы (только в случаях нарушения функции почек), рутинного лабораторного контроля фармакодинамического эффекта (за исключением особых клинических ситуаций); меньшая частота клинически значимых взаимодействий с лекарственными средствами и меньшая зависимость от генетических особенностей пациента [24]. Влияние описанных клинико-лабораторных и генетических особенностей пациента на эффективность и безопасность применения варфарина было ранее подробно изучено и описано как в зарубежной [25, 26], так и в отечественной литературе [27–29], в том числе в первом на эту тему российском метаанализе [30]. И, наоборот, на сегодняшний день существует явная нехватка исследований по выявлению биомаркеров прогнозирования эффективности (повторные тромбозы) и особенно безопасности (риск кровотечения) дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана. Объединению сведений по эффективности и безопасности различных ПОАК способствовало создание нескольких национальных и международных регистров [31, 32]. Так, данные международного регистра GARFIELD-AF, включающего клинические центры 35 стран мира, а также данные других исследований демонстрируют, что повышение доступности ПОАК в последние годы привело к существенному увеличению доли пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию, с 57,5% в 2010–2011 г. до 71% в 2014–2015 [33–35]. В абсолютных цифрах количество пациентов еще более устрашающее: в США почти 3 млн пациентов получают один из ингибиторов Ха-фактора. С увеличением потребления ПОАК закономерно возрастает число пациентов, подвергшихся высокому риску развития ятрогенных медикаментозных осложнений антикоагулянтной терапии. При этом, как указывалось выше, одним из самых грозных осложнений при терапии ПОАК являются кровотечения. Во вторичном анализе многоцентровых рандомизированных клинических исследований III фазы было показано, что высокие концентрации ПОАК в плазме коррелируют с большей частотой НЛР в виде кровотечений [36]. И, наоборот, недавние обсервационные исследования выявили взаимосвязь между низкими плазменными уровнями ПОАК, измеренными в первый месяц лечения, и возникновением тромбоземболических осложнений [37]. Данные 4 итальянских антикоагулянтных центров показали, что наблюдается почти 15-кратное варьирование плазменной концентрации ривароксабана со средним уровнем около 40 нг/мл. При этом почти 40% пациентов оказались за пределами терапевтического диапазона концентрации [38]. Концентрация дабигатрана также варьирует: средний уровень в плазме у пациентов с неконтролируемым или опасным для жизни кровотечением составил 110 нг [39]. Аналогичные уровни средних плазменных концентраций у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями описаны для всех трех Ха-блокаторов — апиксабана, ривароксабана, дабигатрана [40]. Однако не проводилась

интерпретация выявленных концентраций с учетом других индивидуальных особенностей пациентов и сопутствующей фармакотерапии.

Несмотря на ранее проведенные исследования по измерению концентрации ПОАК, до сих пор не установлен терапевтический диапазон концентраций для каждого из них, при котором наблюдалась бы наибольшая эффективность при наименьшей частоте кровотечений.

Таким образом, несмотря на то, что рутинное определение плазменной концентрации ПОАК не требуется, существуют определенные клинические ситуации, в которых необходимо знать уровень концентрации антикоагулянтов в плазме и прогнозировать их антикоагулянтный эффект: тромбоз/кровотечение; переход с одного антикоагулянта на другой; нарушение функции почек и печени; пожилой возраст; пациенты с низкой массой тела; пациенты, получающие большое количество препаратов; перед оперативными вмешательствами (плановыми или экстренными). При этом коагуляционные тесты, используемые в повседневной практике, не подходят для ПОАК в связи с недостаточной чувствительностью. Большие перспективы внедрения имеют разбавленное время тромбина (dTT) для дабигатрана и анализ анти-Ха активности со специфическими калибраторами для ривароксабана, апиксабана и эдоксабана.

Другой метод — анализ генерации тромбина (thrombin generation assay, TGA) — как и анализ анти-Ха активности, не стандартизирован и не доступен во многих лабораториях. При этом «золотым стандартом» количественного анализа (но не рутинного) ЛС остается измерение концентрации ПОАК методом высокочувствительной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS/MS).

Отсутствие данных о терапевтическом диапазоне концентраций для каждого ПОАК, при котором наблюдалась бы наибольшая эффективность при наименьшей частоте кровотечений, приводит к тому, что врачи снижают их дозу, даже если пациенты не соответствуют критериям, при которых показано снижение дозы. По данным ряда проспективных и ретроспективных исследований, только 43% пациентов, которым назначали ПОАК в пониженной дозе, соответствовали критериям, указанным в инструкции для снижения дозы, при этом тромбоземболические осложнения произошли в 4,9% случаев. Несмотря на снижение дозы, у пациентов в реальной клинической практике более высокая частота кровотечений, чем в исследованиях фазы III. Аналогичным образом ретроспективный анализ показал, что пациенты, которым назначена необоснованно сниженная доза ПОАК (из-за боязни кровотечения), имеют более высокую частоту тромботических событий по причине неэффективности ЛС.

Фармакогеномные биомаркеры персонализации прямых оральных антикоагулянтов

Различия в химической структуре ПОАК приводят к различиям в их фармакокинетических характеристиках и влиянию ряда других факторов на эффективность и безопасность терапии — фармакогенетических (полиморфизм генов, продукты которых участвуют в фармакокинетических процессах), фармакотранскриптомных (микроРНК), метаболомных (уровень метаболитов в биологических жидкостях) и др.

Как известно, все ПОАК являются субстратами Р-гликопротеина (P-gp) — мембранного белка, транс-

портирующего многие ЛС. Р-гликопротеин состоит из 1280 аминокислотных остатков и формирует поры через клеточную мембрану; содержится в многочисленных тканях с экскреторной или защитной функцией: в кишечном эпителии, где он «перекачивает» ксенобиотики обратно в просвет кишечника; в клетках печени, где он «перекачивает» лекарства в желчные протоки; в клетках проксимального канальца почки, где он «перекачивает» субстраты в мочевой фильтрат; в эндотелиальных клетках капилляров, составляющих гематоэнцефалический барьер, где он «перекачивает» лекарства обратно в просвет капилляров и др. Р-гликопротеин кодируется геном *ABCB1*. Ранее были описаны около 29 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) гена *ABCB1* [41]. Наиболее распространенными являются 2 из них: мутация в экзоне 21 (2677 G>T/A; rs2032582) и мутация в экзоне 26 (3435 C>T; rs1045642). В настоящее время изучению влияния полиморфизма гена *ABCB1* на фармакокинетику ривароксабана посвящено исследование, в котором приняли участие 60 здоровых добровольцев [42], среди которых изучался гаплотип 2677G>T/A–3435C>T. Пациенты в зависимости от генотипа были разделены на 3 группы: носители дикого типа гена ($n = 20$); гетерозиготные ($n = 20$) и гомозиготные ($n = 20$) носители мутантного гена. В результате исследования площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC) во 2-й и 3-й группах была на 24 и 15% больше, чем в 1-й группе. Кроме того, недавние исследования концентрации ривароксабана у пациентов, госпитализированных с желудочно-кишечным кровотечением, демонстрируют ассоциацию полиморфизма *ABCB1* rs1045642 с геморрагическими осложнениями. После перорального введения, будучи пролекарством, дабигатран гидролизует карбоксилэстеразами до активного дабигатрана. В отличие от других ПОАК, дабигатран не метаболизируется ферментами цитохрома P450 (cytochrome P450, CYP) и подвержен конъюгации с глюкуроновой кислотой. Ривароксабан метаболизируется ферментами цитохрома P450 (изоформы 3A4 и 2J2) и CYP-независимыми механизмами, и его период полувыведения составляет около 5–9 ч у молодых людей и 11–13 ч у пожилых. Примерно 2/3 ривароксабана подвергается метаболической трансформации, из этого половина затем выводится почками, а другая половина — через желудочно-кишечный тракт. CYP3A4 составляет около 18% общего объема элиминации ривароксабана, а CYP2J2 — приблизительно 14%. По данным *in vitro* и *in vivo* исследований предполагается, что транспортерами, участвующими в активной почечной секреции ривароксабана, являются Р-гликопротеин и белок BCRP [43, 44]. Апиксабан в основном метаболизируется CYP3A4/5, с незначительным вкладом изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2. Менее 10% эдоксабана метаболизируется CYP3A4/5, а остальная часть выводится в неизменном виде (50% — почками, 40% — печенью). Все перечисленные изоферменты цитохрома P450 кодируются одноименными генами, для которых характерен выраженный полиморфизм [45]. Говоря о влиянии полиморфизма генов системы биотрансформации, влияющих на фармакологический ответ ПОАК, первые данные стали доступны относительно дабигатрана. В частности, в рамках субисследования RE-LY у 32,8% пациентов был обнаружен полиморфный маркер rs2244613 гена *CES1* (кодирует печеночную карбоксилэстеразу), носительство которого было ассоциировано с более низкой концентрацией активного метаболита дабигатрана в плазме крови.

Таким образом, метаболизм ПОАК (кроме дабигатрана) в значительной степени зависит от CYP3A4/5, которые метаболизируют почти 50% лекарств, используемых в клинической практике, а всасывание — от Р-гликопротеина. Следовательно, все лекарственные средства, способные ингибировать Р-гр и/или метаболический процесс с участием системы цитохрома и, в частности, CYP3A4/5 (например, кларитромицин, эритромицин, дронедарон, верапамил, хинидин, системные противогрибковые препараты азола, ингибиторы протеазы ВИЧ и т.д.), могут влиять на биодоступность ПОАК с повышением их концентрации в крови и, в конечном итоге, повышением риска кровотечений на фоне их применения. К примеру, антиаритмические препараты увеличивают АУС дабигатрана и эдоксабана, незначительно влияют на всасывание апиксабана и ривароксабана. И, наоборот, сильные индукторы Р-гр и CYP3A4 (такие как рифампицин, карбамазепин, фенитоин, зверобой и т.д.) могут привести к снижению биодоступности ПОАК, снижению их уровней в плазме, что повышает риск возникновения тромбозомболических осложнений.

Знание фармакокинетических процессов ПОАК позволяет выделить гены-кандидаты для оценки взаимосвязи носительства конкретных аллельных вариантов генов с риском развития НЛР на фоне терапии, и прежде всего кровотечений. Соответственно, можно предположить, что носительство следующих полиморфных маркеров может повлиять на безопасность терапии ПОАК: для дабигатрана — *CES1* rs2244613, *ABCB1* rs1045642 и rs4148738; для апиксабана, ривароксабана и эдоксабана — CYP3A4*22, CYP3A5*3, *ABCB1* rs1045642 (3435C>T) и rs4148738.

Фармакотранскриптомные биомаркеры персонализации прямых оральных антикоагулянтов

В последнее время все больше исследований подтверждают критическое значение для регуляции различных процессов в организме некодирующих РНК. Наиболее изученными среди них являются микроРНК, включающие в себя короткие эволюционно консервативные транскрипты длиной 17–25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов посттранскрипционно, подавляя трансляцию или вызывая деградацию генов-мишеней [46, 47]. Их многочисленность, экспрессия почти во всех тканях и на всех стадиях развития [48], а также способность каждой микроРНК воздействовать на РНК сотен генов-мишеней [49] делают их одним из самых больших классов регуляторов генома. МикроРНК играют важную роль в регуляции индивидуального развития, дифференциации клеток, пролиферации, апоптоза и организации структуры хромосом, и нарушения их экспрессии или биогенеза способны привести к таким серьезным заболеваниям, как онкология, диабет, аутоиммунные и сердечно-сосудистые катастрофы [50]. Способность микроРНК регулировать экспрессию многих изоферментов семейства цитохрома P450 и транспортеров лекарственных средств [51–54] делает их потенциальным инструментом персонализации назначения антитромбоцитарных препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях. К настоящему времени в ряде работ были описаны микроРНК, среди генов-мишеней которых встречаются CYP3A4 [55], *ABCB1* [56], CYP2C19 [52] и CYP2C9 [57]. Например, miR-378 воздействует на экспрессию CYP2E1 [58], в то время как miR-27b — на CYP1B1 и CYP3A4 [59,

60]. Некоторые микроРНК способны регулировать экспрессию сразу нескольких ферментов, как в случае miR-130b с генами-мишенями *CYP2A6*, *CYP2C9* и *CYP2C19* [57]. Кроме того, показана возможность не прямой регуляции экспрессии ферментов. Так, miR-148a за счет подавления PXR приводит к снижению уровня экспрессии *CYP3A4* [61], а miR-24 и miR-34a, понижая уровень ядерного фактора гепатоцитов 4-альфа, опосредованно влияют на *CYP7A1* [61, 62].

МикроРНК имеют потенциал как прогностический биомаркер, определяющий реакцию пациента на тот или иной лекарственный препарат. Было показано, что высокий уровень циркулирующих miR-27a, miR-106a, miR-133a, miR-145, miR-181b, miR-218 и miR-326 у пациентов с раком яичников ассоциирован с повышенной чувствительностью к терапии паклитакселом и цисплатином за счет того, что они подавляют активность гена *ABCB1*, кодирующего эффлюксный транспортер Р-гликопротеин [56]. Другие микроРНК — miR-29a-3p [52] и miR-34a [54], подавляя экспрессию гена *CYP2C19*, который является ключевым ферментом биотрансформации антиагрегантного препарата клопидогрела, приводят таким образом к нарушению фармакологического ответа на препарат. На метаболизм клопидогрела также влияет уровень микроРНК-142, воздействующей на экспрессию гена *CYP3A4*, что подтверждается достоверной корреляцией уровня микроРНК-142 с активностью изофермента *CYP3A4* и плазменной концентрацией клопидогрела [63]. Кроме того, высокий уровень miR-142 в плазме связан с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что делает ее потенциальным прогностическим маркером при сердечно-сосудистых заболеваниях [64]. Помимо ассоциации микроРНК с активностью изоферментов и транспортеров лекарственных средств, показана их связь с остаточной реактивностью тромбоцитов и эффективностью антиагрегантов, включая клопидогрел [65, 66]. Так, miR-26a достоверно коррелирует с лабораторной резистентностью к клопидогрелу у больных после коронарного стентирования [66]. А при смене терапии с клопидогрела на тикагрелор у больных с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов заметно снижаются уровни miR-126, miR-223 и miR-150 [67]. Для использования микроРНК в целях персонализации терапии при

сердечно-сосудистых заболеваниях необходимо более глубокое понимание ассоциаций уровня циркулирующих микроРНК — как уже описанных, так и новых — с генотипом и фенотипической активностью изоферментов цитохрома P450 и транспортеров лекарственных средств. На сегодняшний день отсутствуют исследования по изучению влияния плазменных уровней микроРНК на фармакокинетику, эффективность и безопасность ПОАК. Наиболее перспективным для ПОАК является изучение влияния уровня микроРНК-142, воздействующей на экспрессию гена *CYP3A4* (участвует в биотрансформации апиксабана и ривароксабана), что подтверждается достоверной корреляцией уровня микроРНК-142 с активностью изофермента *CYP3A4* и плазменной концентрацией ЛС-субстратов данного изофермента [63].

Заключение

Все представленные в статье клинико-лабораторные и генетические факторы могут увеличивать риск развития геморрагических осложнений у пациентов, принимающих прямых оральных антикоагулянтов, что обуславливает актуальность системного подхода к оптимизации антикоагулянтной терапии на основании фармакогенетических, фармакогенетических и фармакотранскриптомных биомаркеров.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 16-15-00227 «Профилактика ятрогенных лекарственных поражений внутренних органов: фармакогенетические и фармакогенетические подходы»).

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

Участие авторов. Все авторы внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- James JT. A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. *J Patient Saf.* 2013;9(3):122–128. doi: 10.1097/PTS.0b013e3182948a69.
- Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Interpreting adverse drug reaction (ADR) reports as hospital patient safety incidents. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(1):102–108. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03671.x.
- Carnevali L, Krug B, Amant F, et al. Performance of the adverse drug event trigger tool and the global trigger tool for identifying adverse drug events: experience in a Belgian hospital. *Ann Pharmacother.* 2013;47(11):1414–1419. doi: 10.1177/1060028013500939.
- Zhou Y, Zhang GQ, Wei YH, et al. The impact of drug transporters on adverse drug reaction. *Eur J Drug Metab Pharmacokin.* 2013;38(2):77–85. doi: 10.1007/s13318-013-0117-1.
- Blobel B. Translational medicine meets new technologies for enabling personalized care. *Stud Health Technol Inform.* 2013;189:8–23.
- Johnson JA, Cavallari LH. Pharmacogenetics and cardiovascular disease — implications for personalized medicine. *Pharmacol Rev.* 2013;65(3):987–1009. doi: 10.1124/pr.112.007252.
- Yamaguchi D, Sakata Y, Tsuruoka N, et al. Upper gastrointestinal bleeding in Japanese patients prescribed antithrombotic drugs: differences in trends over time. *Hepato gastroenterology.* 2014;61(132):1055–1062.
- Merali Z, Ross S, Paré G. The pharmacogenetics of carboxylesterases: CES1 and CES2 genetic variants and their clinical effect. *Drug Metabol Drug Interact.* 2014;29(3):143–151. doi: 10.1515/dmdi-2014-0009.
- Varenhorst C, Eriksson N, Johansson Å, et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes. *Eur Heart J.* 2015;36(29):1901–1912. doi: 10.1093/eurheartj/ehv116.
- Harenberg J, Du S, Wehling M, et al. Measurement of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in samples of plasma, serum and urine, under real life conditions. An international study. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(2):275–283. doi: 10.1515/cclm-2015-0389.
- Bousoula E, Kolovou V, Perrea D, Kolovou G. Pharmacogenetics and statin treatment: reality or theory? *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(5):616–623. doi: 10.2174/1570161113666150130165651.

12. Mihaljević-Peles A, Sagud M, Bozina N, et al. Pharmacogenetics and antipsychotics in the light of personalized pharmacotherapy. *Psychiatr Danub*. 2010;22(2):335–337.
13. Matsumoto T, Ohno M, Azuma J. Future of pharmacogenetics-based therapy for tuberculosis. *Pharmacogenomics*. 2014;15(5):601–607. doi: 10.2217/pgs.14.38.
14. Daly AK. Pharmacogenetics of drug metabolizing enzymes in the United Kingdom population: review of current knowledge and comparison with selected European populations. *Drug Metab Pers Ther*. 2015;30(3):165–174. doi: 10.1515/dmdi-2014-0034.
15. McConnell ER, Bell SM, Cote I, et al. Systematic Omics Analysis Review (SOAR) tool to support risk assessment. *PLoS One*. 2014;9(12):e110379. doi: 10.1371/journal.pone.0110379.
16. Samwald M, Adlassnig KP. Pharmacogenomics in the pocket of every patient? A prototype based on quick response codes. *J Am Med Inform Assoc*. 2013;20(3):409–412. doi: 10.1136/amia-jnl-2012-001275.
17. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism — International Consensus Statement. *Int Angiol*. 2013;32(2):111–260.
18. Cousins D, Harris W. Risk assessment of anticoagulant therapy. London: NHS National Patient Safety Agency; 2006.
19. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006;296(15):1858–1866. doi: 10.1001/jama.296.15.1858.
20. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, et al. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013–2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115–2125. doi: 10.1001/jama.2016.16201.
21. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107–1116. doi: 10.1001/jama.289.9.1107.
22. Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, et al. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(5):511–515. doi: 10.1093/gerona/61.5.511.
23. Howe Z, Naville-Cook C, Cole D. Bleeding rates of Veterans taking apixaban or rivaroxaban for atrial fibrillation or venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(2):280–286. doi: 10.1007/s11239-018-1770-7.
24. Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the laboratory: 2015 review. *Thromb Res*. 2015;136(1):7–12. doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.001.
25. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al.; EU-PACT Group. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2294–2303. doi: 10.1056/NEJMoa1311386.
26. Kimmel SE, French B, Kasner SE, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2283–2293. doi: 10.1056/NEJMoa1310669.
27. Кропачева Е.С. Актуальные вопросы терапии варфарином для практикующих врачей // *Русский медицинский журнал*. — 2012. — Т.20. — №14. — С. 686–692. [Kropacheva ES. Aktual'nyye voprosy terapii varfarinom dlya praktikuyushchikh vrachey. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(14):686–692. (In Russ).]
28. Гаврисюк Е.В., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., и др. Опыт использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина в поликлинических условиях // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2015. — №1. — С. 60–62. [Gavrisyuk EV, Sychev DA, Kazakov RE, et al. Experience in the use of pharmacogenetic testing for personalizing warfarin dosing in outpatient conditions. *Pacific medical journal*. 2015;(1):60–62. (In Russ).]
29. Сычев Д.А., Антонов И.М., Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Какой из алгоритмов дозирования варфарина, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, подходит российским пациентам? // *Кардиология*. — 2010. — Т.50. — №4. — С. 35–37. [Sychev DA, Antonov IM, Kropacheva ES, Panchenko EP. Which of algorithms of Warfarin dosing based on results of pharmacogenetic testing is suitable for patients in Russia? *Cardiology*. 2010;50(4):35–37. (In Russ).]
30. Сычев Д.А., Иващенко Д.В., Русин И.В. Влияние использования фармакогенетического тестирования на риск развития кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции при применении варфарина: первый метаанализ отечественных проспективных исследований? // *Терапевтический архив*. — 2014. — Т.86. — №4. — С. 64–71. [Sychev DA, Ivashchenko DV, Rusin IV. Vliyaniye ispol'zovaniia farmakogeneticheskogo testirovaniia na risk razvitiia krvotocchenii i epizodov chrezmernoy gipokoagulatsii pri primeneniі varfarina: pervyy metaanaliz otechestvennykh prospektivnykh issledovaniy? *Ter Arkh*. 2014;86(4):64–71. (In Russ).]
31. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157–164. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
32. Russo V, Bianchi V, Cavallaro C, et al. Efficacy and safety of dabigatran in a “real-life” population at high thromboembolic and hemorrhagic risk: data from MonaldiCare registry. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(20):3961–3967.
33. Pelliccia F, Tanzilli G, Schiariti M, et al. [Real-world data on novel oral anticoagulants: the added value of registries and observational studies. Focus on apixaban. (In Italian).] *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016;17(12 Suppl 3):3S–21S. doi: 10.1714/2642.27146.
34. Loo SY, Dell’Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2096–2106. doi: 10.1111/bcp.13299.
35. Halvorsen S, Ghanima W, Fride Tvete I, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(1):28–36. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw031.
36. 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: 10.1016/j.jacc.2013.07.104.
37. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(22):2264–2273. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.020.
38. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, et al. Feasibility of rapid measurement of Rivaroxaban plasma levels in patients with acute stroke. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(1):112–116. doi: 10.1007/s11239-016-1431-7.
39. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal — full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431–441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278.
40. Bouget J, Oger E. Emergency admissions for major haemorrhage associated with direct oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2015;136(6):1190–1194. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.036.
41. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(1):13–33. doi: 10.1016/j.clpt.2003.09.012.
42. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):273–283. doi: 10.1111/jth.13577.

43. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(3):455–466. doi: 10.1111/bcp.12075.
44. Gnath MJ, Buetehorn U, Muenster U, et al. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;338(1):372–380. doi: 10.1124/jpet.111.180240.
45. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103–141. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
46. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*. 2004;431(7006):350–355. doi: 10.1038/nature02871.
47. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet*. 2004;5(7):522–531. doi: 10.1038/nrg1379.
48. Hudder A, Novak RF. miRNAs: effectors of environmental influences on gene expression and disease. *Toxicol Sci*. 2008;103(2):228–240. doi: 10.1093/toxsci/kfn033.
49. Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(10):775–789. doi: 10.1038/nrd3179.
50. Gargalionis AN, Basdra EK. Insights in microRNAs biology. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(13):1493–1502. doi: 10.2174/15680266113139990098.
51. Haenisch S, Laechelt S, Bruckmueller H, et al. Down-regulation of ATP-binding cassette C2 protein expression in HepG2 cells after rifampicin treatment is mediated by microRNA-379. *Mol Pharmacol*. 2011;80(2):314–320. doi: 10.1124/mol.110.070714.
52. Yu AM, Pan YZ. Noncoding microRNAs: small RNAs play a big role in regulation of ADME? *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2012;2(2):93–101. doi: 10.1016/j.apsb.2012.02.011.
53. Yokoi T, Nakajima M. microRNAs as mediators of drug toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53:377–400. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140250.
54. Lamba V, Ghodke-Puranik Y, Guan W, Lamba JK. Identification of suitable reference genes for hepatic microRNA quantitation. *BMC Res Notes*. 2014;7:129. doi: 10.1186/1756-0500-7-129.
55. Wang ZY, Chen M, Zhu LL, et al. Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:449–467. doi: 10.2147/TCRM.S80437.
56. Sun KX, Jiao JW, Chen S, et al. MicroRNA-186 induces sensitivity of ovarian cancer cells to paclitaxel and cisplatin by targeting ABCB1. *J Ovarian Res*. 2015;8:80. doi: 10.1186/s13048-015-0207-6.
57. Rieger JK, Reutter S, Hofmann U, et al. Inflammation-associated microRNA-130b down-regulates cytochrome P450 activities and directly targets CYP2C9. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(6):884–888. doi: 10.1124/dmd.114.062844.
58. Mohri T, Nakajima M, Fukami T, et al. Human CYP2E1 is regulated by miR-378. *Biochem Pharmacol*. 2010;79(7):1045–1052. doi: 10.1016/j.bcp.2009.11.015.
59. Tsuchiya M, Dang N, Kerr EO, et al. Sirtuin-independent effects of nicotinamide on lifespan extension from calorie restriction in yeast. *Aging Cell*. 2006;5(6):505–514. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00240.x.
60. Pan YZ, Gao W, Yu AM. MicroRNAs regulate CYP3A4 expression via direct and indirect targeting. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(10):2112–2117. doi: 10.1124/dmd.109.027680.
61. Takagi S, Nakajima M, Mohri T, Yokoi T. Post-transcriptional regulation of human pregnane X receptor by micro-RNA affects the expression of cytochrome P450 3A4. *J Biol Chem*. 2008;283(15):9674–9680. doi: 10.1074/jbc.M709382200.
62. Ramamoorthy A, Li L, Gaedigk A, et al. In silico and in vitro identification of microRNAs that regulate hepatic nuclear factor 4 α expression. *Drug Metab Dispos*. 2012;40(4):726–733. doi: 10.1124/dmd.111.040329.
63. Tang QJ, Lin HM, He GD, et al. Plasma miR-142 accounting for the missing heritability of CYP3A4/5 functionality is associated with pharmacokinetics of clopidogrel. *Pharmacogenomics*. 2016;17(14):1503–1517. doi: 10.2217/pgs-2016-0027.
64. Tang Y, Lei W, Chen Y, et al. Noncoding RNAs and stem cell function and therapy. *Stem Cells Int*. 2018;2018:7306034. doi: 10.1155/2018/7306034.
65. Zhang Y, Chen K, Sloan SA, et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J Neurosci*. 2014;34(36):11929–11947. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014.
66. Shi R, Ge L, Zhou X, et al. Decreased platelet miR-223 expression is associated with high on-clopidogrel platelet reactivity. *Thromb Res*. 2013;131(6):508–513. doi: 10.1016/j.thromres.2013.02.015.
67. Carino A, De Rosa S, Sorrentino S, et al. Modulation of circulating microRNAs levels during the switch from clopidogrel to ticagrelor. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3968206. doi: 10.1155/2016/3968206.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Рыткин Эрик Игоревич [Eric I. Rytkin]**; адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
[address: 2/1 Barrikadnaya street 125993, Moscow, Russia]; e-mail: erytkin@gmail.com, SPIN-код: 7095-1630,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2511-0655>

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Dmitry A. Sychev, MD, PhD, Professor, RAS corresponding member]; e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com, SPIN-код: 4525-7556,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Сычев Игорь Николаевич, к.м.н. [Igor N. Sychev, MD, PhD]; e-mail: sychevigor@mail.ru, SPIN-код: 7282-6014

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

Ивашченко Дмитрий Владимирович, к.м.н. [Dmitriy V. Ivashchenko, MD, PhD]; e-mail: dvi1991@yandex.ru,
SPIN-код: 9435-7794, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2295-7167>

Буре Ирина Владимировна, PhD [Irina V. Bure, MD, PhD]; e-mail: bureira@mail.ru, SPIN-код: 3212-7905,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2043-5848>

Одёлёнов Виталий Александрович, к.м.н. [Vitaliy A. Otdelenov, MD, PhD]; e-mail: vitotd@ya.ru, SPIN-код: 8357-5770