

Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике

А.И. Скрипка, В.В. Когай, А.И. Листратов, А.А. Соколова, Д.А. Напалков, В.В. Фомин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье представлены данные о возможностях персонализированного подхода к назначению прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий. Подробно обсуждается обзор клинических и научных исследований по возможностям и перспективам фармакогенетического и фармакокинетического тестирования для прогнозирования эффективного и безопасного применения ПОАК.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан, фармакогенетика, фармакокинетика, персонализированный подход.

Для цитирования: Скрипка А.И., Когай В.В., Листратов А.И. и др. Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике. Терапевтический архив. 2019; 91 (7): 111–120. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000045

Personalized approach for direct oral anticoagulant prescription: from theory to practice

A.I. Skripka, V.V. Kogay, A.I. Listratov, A.A. Sokolova, D.A. Napalkov, V.V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Data on possibilities of personalized approach for direct oral anticoagulants (DOAC) choice in patients with atrial fibrillation are presented in the article. We also review clinical and fundamental studies and future perspectives on pharmacogenetic and pharmacokinetic tests to predict the efficacy and safety of DOAC.

Keywords: direct oral anticoagulants, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban, pharmacogenetics, pharmacokinetics, personalized approach.

For citation: Skripka A.I., Kogay V.V., Listratov A.I., et al. Personalized approach for direct oral anticoagulant prescription: from theory to practice. Therapeutic Archive. 2019; 91 (7): 111–120. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000045

ДИ – доверительный интервал
ЛС – лекарственные средства
ОР – относительный риск
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек

AUC – значение площади под кривой (Area Under Curve)
CES1 – ген карбоксилэстеразы 1
CrCl – клиренс креатинина
C_{SS,max} – средняя пиковая концентрация
C_{SS,min} – остаточная (минимальная) концентрация

В настоящее время клиницистов больше интересуют не только подходы к рациональному назначению терапии при различных нозологических формах, но и долгосрочный ответ на действие лекарственных средств (ЛС). Чем дольше препарат используется в клинической практике, тем больше шансов на распознавание «белых пятен», касающихся его применения, и тем с большей вероятностью мы можем предсказать индивидуальный ответ пациента на лечение.

Фармакологический ответ на ЛС у разных пациентов зависит от ряда факторов, однако до 50% всех неблагоприятных явлений принято относить к генетическим особенностям метаболизма пациентов. Остальные 50% приходятся на модифицируемые и немодифицируемые факторы: пол, возраст, сопутствующие заболевания (в особенности печени и почек), наличие вредных привычек, тяжесть течения основного заболевания, совместное применение с другими препаратами, особенности питания пациента [1].

Целью настоящего обзора является выяснение взаимосвязи и оценки вклада различных модифицируемых и немодифицируемых факторов представителей класса прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), которые широко применяют у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с ФП 2016 г. не сформулированы предпочтения по выбору ПОАК у конкретного больного за исключением преимущества класса ПОАК в целом над варфарином с позиции баланса «эффективность/безопасность» [2].

Первым из антикоагулянтов, у которого изучены взаимосвязи между генетическими особенностями и фармакокинетикой был антагонист витамина К варфарин. В рекомендациях по назначению препарата есть такой раздел, как фармакогенетическое тестирование до назначения для определения стартовой дозы [2, 62]. Но в данной статье речь пойдет о представителях класса ПОАК – дабигатране, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана.

Дабигатран

Дабигатран (дабигатрана этексилат) представляет собой пероральный антикоагулянт, прямой ингибитор тромбина, который назначают пациентам с ФП в дозе 150 или 110 мг 2 раза в день без необходимости лабораторного контроля за гемостазом и который доказал свою эффективность для профилактики инсульта и системных эмболий [3–5].

По результатам крупномасштабного исследования RE-LY значимыми факторами, влияющими на концентрацию дабигатрана в плазме крови, были возраст, пол, масса тела и клиренс креатинина (CrCl). Среди всех этих факторов в качестве ключевого, пожалуй, следует выделить почечную функцию. У пациентов с умеренным снижением CrCl (30–50 мл/мин) наблюдалось увеличение минимальной остаточной концентрации дабигатрана в 2,29 раза по сравнению с пациентами, которые имели нормальную функцию почек. У пациентов с CrCl 50–80 мл/мин минимальная остаточная концентрация дабигатрана повышалась всего лишь на 47% [4, 5].

Из немодифицируемых факторов, выделенных G. Pagé и соавт. в 2013 г., существенное влияние оказывал возраст пациента: минимальная концентрация активного метаболита в плазме крови повышалась на 68% в возрасте 75 лет и старше в сравнении с более молодыми пациентами, при этом происходило увеличение в 2–3 раза риска больших кровотечений. Данный эффект объяснялся обратной зависимостью между почечной функцией и возрастом. Также отмечено, что женский пол ассоциируется с более высоким уровнем минимальной концентрации дабигатрана (примерно на 30% по сравнению с мужчинами). Среднее геометрическое значение концентрации дабигатрана в группе пациентов с массой тела менее 50 кг было выше на 21% по сравнению с группой пациентов с массой тела 50–100 кг и на 53% выше у лиц, чья масса тела составляла более 100 кг. В ходе исследования также обнаружено, что обе дозы, 110 и 150 мг, дабигатрана связаны с более чем пятикратным изменением количества активного метаболита в плазме, что указывает на широкий терапевтический диапазон препарата. Установить взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами, этническими или этногеографическими факторами в данном исследовании не удалось [6].

Если говорить про взаимосвязь концентрации дабигатрана в плазме и клинических исходов, то в исследовании RE-LY у пациентов с большими кровотечениями (в том числе геморрагическими инсультами) средняя пиковая ($C_{ss,max}$) и остаточная равновесная концентрация ($C_{ss,min}$) были выше на 36 и 55% соответственно, чем у пациентов без геморрагических осложнений. При сравнении групп пациентов с ишемическим инсультом и без было обнаружено, что средние плазменные концентрации дабигатрана достоверно не отличались [4, 5].

В многоцентровом проспективном исследовании S. Testa и соавт. в 2016 г., проводившемся на базе 4 крупнейших ме-

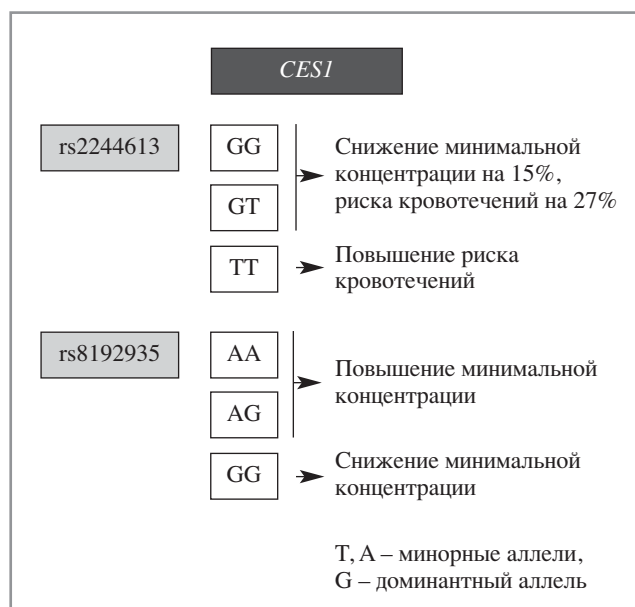


Рис. 1. Полиморфизмы гена *CES1* и их влияние на фармакокинетику дабигатрана.

дицинских центров Италии, изучалась индивидуальная вариабельность концентраций ПОАК на основании оценки фармакокинетических данных – пиковой и остаточной равновесной концентрации антикоагулянта. Уровни концентраций варьировали более чем в 20 раз среди пациентов, получавших дабигатран. Так, для дозы в 110 мг, принимаемой 2 раза в сутки, значения коэффициента вариации $C_{ss,max}$ находились в пределах 56–71%, а $C_{ss,min}$ – 36–72%. Для дабигатрана 150 мг, принимаемого 2 раза в сутки, коэффициенты вариации пиковой и минимальной концентрации составляли 45–56% и 42–92% соответственно. Изменчивость показателей была значительно выше у пациентов, получавших сниженную дозировку препарата (110 мг 2 раза в день). Высокая вариабельность концентраций дабигатрана в плазме, в отличие от других антикоагулянтов, объясняется авторами имеющейся обратной корреляцией между концентрацией ЛС и CrCl. Именно поэтому абсолютным противопоказанием для назначения дабигатрана является CrCl менее 30 мл/мин, так как со значительным повышением остаточной концентрации активного метаболита в плазме крови соответственно резко повышается риск развития кровотечения [7].

Следующим этапом выяснения причины высокой индивидуальной вариабельности плазменной концентрации дабигатрана стало изучение фармакогенетических факторов, а именно полиморфизмов генов, отвечающих за метаболизм ЛС. Наибольший интерес для исследователей представлял ген карбоксилэстеразы 1 (*CES1*), кодирующий эстеразу, которая участвует в биотрансформации дабигатрана этексилата в активный метаболит дабигатран (рис. 1) [8, 9]. На сегодняшний день проведено сравнительно небольшое количество исследований, посвященных фармакогенетике дабигатрана. Из них только в субисследовании RE-LY-Genetics проводилось полногеномное тестирование

Сведения об авторах:

Скрипка Алена Игоревна – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Листратов Александр Иванович – студент VI курса Международной школы «Медицина будущего» научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Козай Вероника Валерьяновна – студентка VI курса Международной школы «Медицина будущего» научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., ассистент каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Фомин Виктор Викторович – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Контактная информация:

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: dminar@mail.ru

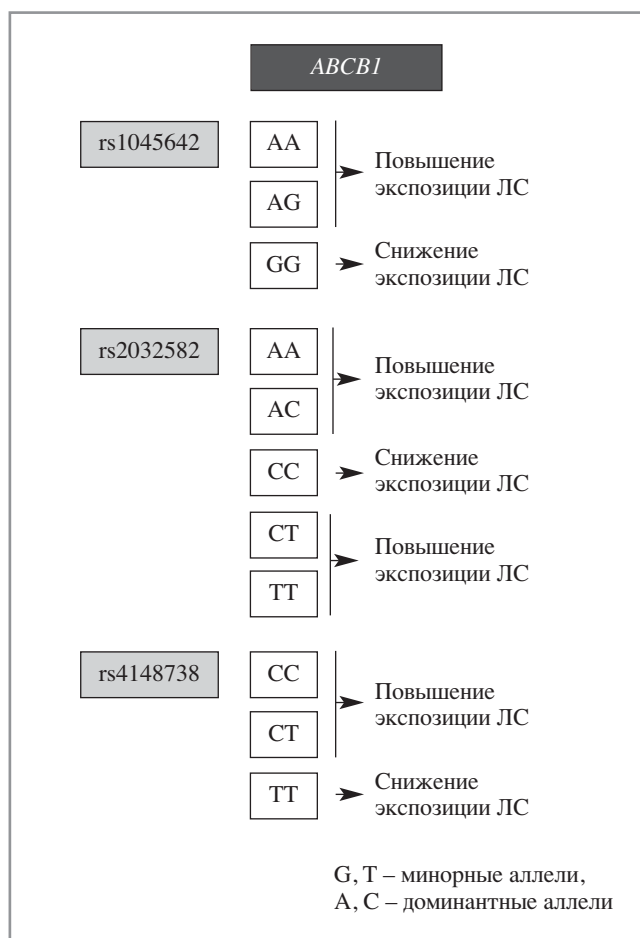


Рис. 2. Полиморфизмы гена *ABCB1* и их влияние на фармакокинетику дабигатрана.

с последующим анализом взаимосвязей между генетическими детерминантами концентраций дабигатрана [носительство полиморфизма rs2244613 (27467C>A) гена *CES1*] и показателями эффективности и безопасности лечения этим препаратом. Оценивались конечные точки: инсульт/системная эмболия, большие кровотечения. Выявлено, что у носителей полиморфизма rs2244613 гена *CES1* (32,8% из них составили европейцы) наблюдалось снижение $C_{ss,min}$ дабигатрана на 15%, что в дальнейшем приводило к снижению риска кровотечений на 27% (отмечается снижение относительного риска кровотечений в группе с дозой дабигатрана 110 мг 2 раза в день по сравнению с группой, в которой использовалась полная доза – 150 мг 2 раза в день). Также у носителей данного полиморфизма наблюдалась тенденция к снижению риска больших кровотечений [отношение шансов 0,66, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,43–1,01], однако данные различия не достигли статистической достоверности. Таким образом, авторами отмечено, что полиморфизм rs2244613 гена *CES1* является важнейшей клинической детерминантой риска кровотечений, а рутинное проведение генотипирования может позволить клиницистам оптимизировать баланс между эффективностью и безопасностью, выбирая адекватную дозу дабигатрана у каждого конкретного больного [9].

Последующие работы (С. Dimatteo и соавт., 2016) подтвердили полученные в исследовании RE-LY результаты: носительство доминантного аллеля (GG и GT) полиморфизма rs2244613 гена *CES1* ассоциировано с более низкой

$C_{ss,min}$ активного метаболита и, соответственно, со снижением риска кровотечений. Ассоциаций между выявленным полиморфизмом и тромбозом/тромбоэмболическими событиями не выявлено [10].

Изучение полиморфизма rs8192935 (с.257+885T>C) гена *CES1* в исследовании С. Dimatteo и соавт. показало, что у носителей доминантного аллеля (A) наблюдается снижение $C_{ss,min}$ дабигатрана на 3% в сравнении с минорным аллелем (G) на 11%. Влияние данного феномена на клинические исходы не установлено [10].

В 2017 г. опубликовано первое исследование в России (Ю.В. Мещеряков и соавт.), изучавшее роль полиморфизма rs2244613 *CES1* в развитии ишемических и геморрагических событий при применении дабигатрана. В него включено 72 пациента с неклапанной ФП, принимавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки в течение месяца. В ходе исследования ассоциаций между носительством аллельного варианта rs2244613 *CES1*, случаями гематурии [$p=0,2193$, относительный риск (ОР)=0,7179%; 95% ДИ 0,3481–1,480] и системного тромбоза ($p=0,2639$, ОР=0,5508; 95% ДИ 0,2042–1,486) у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, не установлено, возможно, из-за сравнительно небольшой выборки и относительно непродолжительного периода наблюдения. Обращает на себя внимание большое количество нежелательных явлений: 14 случаев тромбоцитических осложнений и 5 эпизодов гематурии. Возможно, имеется связь с этническими особенностями пациентов, получавших антикоагулянтную терапию [11].

Также перспективным является направление по изучению гена *ABCB1*, кодирующего Р-гр, переносчика полиморфного ЛС (рис. 2) [8]. На сегодняшний день проведен ряд исследований, в которых оценивалась корреляция между носительством определенных полиморфизмов и изменением фармакокинетических параметров. Исследование взаимосвязей данного гена с клиническими исходами пока не проводилось.

На сегодняшний день данные по влиянию генетических особенностей пациентов на фармакологический ответ на прямые пероральные антикоагулянты ограничиваются только сведениями по дабигатрану [12]. Лишь субанализ RE-LY был посвящен поиску взаимосвязей между генетическими детерминантами концентраций дабигатрана и показателями эффективности и безопасности лечения этим препаратом. Имеется потребность в проведении дополнительных крупномасштабных исследований по долгосрочному наблюдению пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, с оценкой носительства определенных полиморфизмов гена *CES1* и малоизученных полиморфизмов *ABCB1* для того, чтобы ответить на основную вопрос: есть ли необходимость во внедрении в клиническую практику экспресс-методов определения генотипа для дальнейшего подбора дозы препарата?

Ривароксабан

Ривароксабан – прямой ингибитор Ха-фактора, направленный на свободный и связанный в тромбе Ха-фактор, а также фактор Ха в протромбиназном комплексе [13]. Для профилактики инсульта у пациентов с ФП препарат назначается в дозах 20 или 15 мг 1 раз в день.

У пожилых пациентов по сравнению с более молодыми концентрация препарата в плазме выше [значение площади под кривой – Area Under Curve (AUC) на 41% больше], что обусловлено снижением клиренса, однако коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется [14]. Пол и масса тела не оказывают значительного влияния на фармакокинетику ривароксабана [15].

Так как 1/3 препарата выводится почками, почечная недостаточность может приводить к изменению концентрации ривароксабана. У пациентов с CrCl 50–80, 30–49 и 15–29 мл/мин концентрация ривароксабана увеличивалась в 1,4, 1,5 и 1,6 раза соответственно. По данным С. Dias и соавт., сходные изменения в фармакокинетике наблюдались у пациентов, находившихся на гемодиализе. У пациентов с CrCl <30 мл/мин ривароксабан следует применять с осторожностью, оценивая соотношение «польза–риск». Препарат не рекомендован пациентам с CrCl <15 мл/мин [16].

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) наблюдались незначительные изменения фармакокинетики – увеличение AUC в 1,2 раза [17]. У пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (класс В по Чайлд-Пью) AUC увеличивалась в 2,3 раза, а период полувыведения удлинялся на 2 ч. Ривароксабан противопоказан при заболеваниях печени, при которых развивается коагулопатия, обусловленная снижением синтеза факторов свертывания, в том числе у пациентов с циррозом класса В и С по Чайлд-Пью.

Ривароксабан имеет низкую вероятность межлекарственных взаимодействий. Данные исследований I фазы показали, что совместное применение наиболее часто назначаемых препаратов не влияет на фармакокинетику ривароксабана. Исследовались следующие препараты – напроксен, аспирин, клопидогрел, эноксапарин, варфарин [18–22]. Не обнаружено также влияния на фармакокинетику и фармакодинамику совместного назначения субстрата P-gp – дигоксина, а также субстрата P-gp и CYP3A4 аторвастатина. Следовательно, эти препараты можно сочетать с ривароксабаном [23].

Так как в метаболизме препарата участвуют CYP3A4 и CYP2J2, а в его активной канальцевой секреции – P-gp/BCRP (breast cancer resistance protein), то ЛС, влияющие на эти системы, могут изменять концентрацию ривароксабана. Совместное назначение ривароксабана и сильных ингибиторов CYP3A4 и P-gp/BCRP, таких как кетоконазол и ритонавир, достоверно увеличивало концентрацию антикоагулянта, следовательно, следует избегать совместного назначения ривароксабана и данных препаратов из-за повышенного риска кровотечений [24].

При назначении с умеренными ингибиторами этих двух систем, такими как эритромицин, кларитромицин, флуконазол, изменение концентрации не столь значительно. С осторожностью следует назначать ривароксабан с индукторами CYP3A4 и P-gp/BCRP, такими как рифампицин, из-за снижения эффективности действия антикоагулянта.

Таким образом, ривароксабан имеет стабильную фармакокинетику у всех пациентов изученных групп, а ее изменчивость не столь выражена. Главными факторами, влияющими на фармакокинетику и, следовательно, на клинические проявления и исходы, являются возраст и функциональное состояние почек.

Ривароксабан является субстратом для CYP3A4/5, CYP2J2 и P-gp и тем самым может зависеть от полиморфизмов *ABCB1* [25].

Согласно исследованию Д.А. Сычева и соавт., имеется прямая статистически достоверная корреляция между активностью CYP3A4 и пиковой и остаточной концентрацией ривароксабана в плазме. Изменение активности CYP3A4 влияет на концентрацию препарата в плазме, не влияя, однако, на эффективность лечения [26].

I. Gouin-Thibault и соавт. исследовали влияние полиморфизмов *ABCB1* у здоровых мужчин на фармакокинетику ривароксабана [27]. При изучении гетерозигот, гомозигот и носителей диго гено типа по *ABCB1* установлено, что отношение AUC между носителями аллельных вариантов и ди-

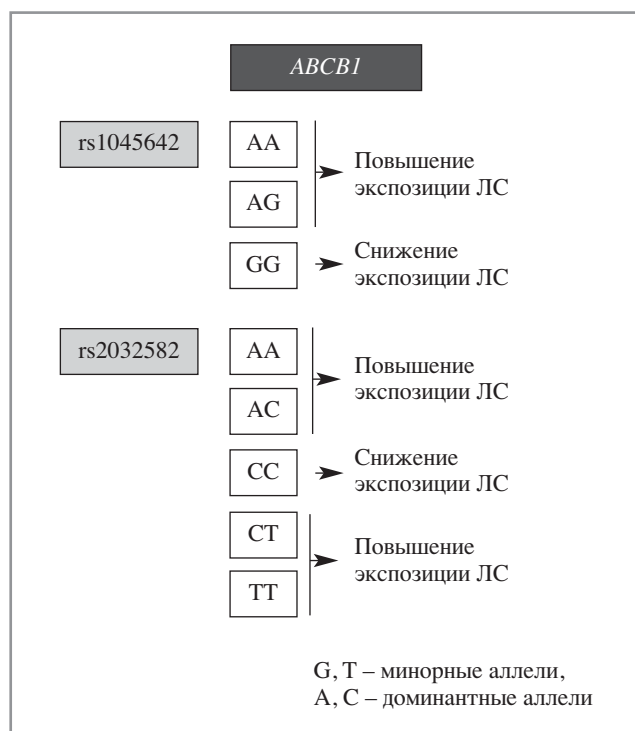


Рис. 3. Полиморфизмы гена *ABCB1* и влияние их на фармакокинетику ривароксабана.

кого гено типа составило 1,20 (95% ДИ 0,96–1,51), и, следовательно, генотип по *ABCB1* существенно не влияет на фармакокинетику препарата.

Применение ривароксабана совместно с кларитромицином, ингибитором P-gp и CYP3A4, приводило к увеличению AUC в 2 раза вне зависимости от генотипа по *ABCB1*. Следовательно, пациентам с повышенным риском кровотечений одновременный прием ингибиторов P-gp и CYP3A4 с ривароксабаном необходимо осуществлять с осторожностью [28].

В литературе описан случай развития желудочно-кишечного кровотечения, связанного с повышенной концентрацией ривароксабана и удлиненным в 2–3 раза периодом полувыведения [29]. Авторы полагают, что повышенная чувствительность к препарату обусловлена сочетанием факторов. Пациент являлся гомозиготным носителем минорных аллелей TT полиморфизмов rs1045642 (C3435T) и rs2032582 (G2677T) гена *ABCB1*. Такой генотип обуславливает повышение концентрации препарата (рис. 3) [8]. Также наблюдалась сниженная активность CYP3A4/5 из-за взаимодействия с длительно принимаемым симвастатином, который является его субстратом, и снижение функции почек (CrCl 39 мл/мин).

Может наблюдаться и противоположная картина. Например, D. Dideriksen и соавт. сообщают о чрезвычайно низкой концентрации ривароксабана в плазме пациента. В связи с неэффективностью антикоагулянтной терапии создались условия для тромбообразования и развития вследствие этого левостороннего гемипареза [30].

Авторы предполагают, что это может быть результатом сочетания этнически обусловленного высокого уровня экспрессии P-gp (пациент относился к негроидной расе) и его индукции противоэпилептическим препаратом леветирацетамом. Сообщается, что высокая частота C аллеля полиморфизма rs1045642 у пациентов негроидной расы обуславливает более высокие уровни экспрессии P-gp и соответственно более быстрое выведение ЛС [31].

Леветирацетам является умеренным индуктором CYP3A4, и клинически значимые взаимодействия его с другими препаратами маловероятны [32]. Однако сообщалось о случаях снижения концентрации ривароксабана из-за взаимодействия с другими противоэпилептическими средствами-индукторами CYP3A4 [33].

Всасывание и выведение ривароксабана происходит посредством системы P-gp и VCRP (кодируется геном *ABCG2*) [34]. Две трети препарата метаболизируются ферментами CYP – наибольший вклад вносят CYP3A4 (18%) и CYP2J2 (14%) [24]. Ген *ABCG2*, который кодирует VCRP, является важным медиатором транспорта лекарств в кишечнике и почечных канальцах, и его генетические варианты могут быть причиной сниженного выведения препаратов [35]. Влияние наиболее частого полиморфизма этого гена – *Q141K* – на метаболизм ривароксабана клинически еще не изучалось, но в экспериментах на мышах отсутствие P-gp (*ABCBI*) и VCRP (*ABCG2*) было связано со значительным снижением клиренса препарата [36]. Имеется множество полиморфизмов, связанных с различными уровнями активности фермента CYP3A4, однако не изучалось влияние ни одного из них на метаболизм ривароксабана [37].

По данным литературы, в отличие от дабигатрана, полногеномный анализ большой группы пациентов, принимавшей ривароксабан, не проводился, и еще предстоит обнаружить, вносит ли какой-нибудь из данных полиморфизмов какой-либо вклад в концентрацию препарата и, следовательно, клинические исходы [38].

Таким образом, на сегодняшний день недостаточно данных, чтобы оценить вклад фармакогенетики в фармакокинетику ривароксабана, его концентрацию и, соответственно, клинические исходы, возможные осложнения. Пока неясно, необходимо ли подбирать дозы препарата в зависимости от результатов генотипирования и внедрять в клиническую практику фармакогенетические методы [28]. Требуется проведение крупномасштабных исследований, чтобы оценить вклад генных полиморфизмов в фармакокинетику препарата.

Апиксабан

Апиксабан – антикоагулянт прямого действия, обратимый селективный ингибитор Ха-фактора свертывания крови, который назначается в дозе 5 мг или 2,5 мг 2 раза в сутки с целью профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП [2, 39].

Наиболее известными крупными исследованиями, в ходе которых сравнивалась терапия апиксабаном с варфарином и аспирином у пациентов с ФП, являются ARISTOTLE и AVERROES соответственно. В ходе данных исследований доказана большая эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с другими препаратами [40, 41].

Фармакокинетика апиксабана зависит от многих факторов: возраста, пола, массы тела, нарушений функции почек, межлекарственных взаимодействий, от полиморфизмов генов, влияющих на метаболизм препарата.

С.Е. Frost и соавт. изучали влияние пола на концентрацию апиксабана в плазме крови и выяснили, что действие апиксабана у женщин было на 18% более продолжительным, чем у мужчин. У пациентов старше 65 лет вне зависимости от пола отмечались более высокие значения концентрации препарата в крови (среднее значение AUC было на 32% выше, чем у более молодых пациентов) [41].

У пациентов с массой тела более 120 кг отмечалось снижение концентрации апиксабана на 30% по сравнению с пациентами с массой тела от 65 до 85 кг; при массе тела менее

50 кг концентрация апиксабана была на 30% выше в сравнении с пациентами со средней массой тела [42].

Почечная экскреция апиксабана составляет примерно 27% от его общего клиренса, и это значит, что мы можем ожидать лишь незначительное влияние на фармакокинетику апиксабана даже при наличии терминальной почечной недостаточности. М. Chang и соавт. (2015) оценили фармакокинетику апиксабана у пациентов 4 групп ($n=32$): с нормальной функцией почек ($\text{CrCL} > 80$ мл/мин; $n=8$), с легким ($50 < \text{CrCL} \leq 80$ мл/мин; $n=10$), умеренным ($30 \leq \text{CrCL} \leq 50$ мл/мин; $n=7$) и тяжелым ($\text{CrCL} < 15$ мл/мин; $n=7$) нарушением функции почек. Пациенты одновременно получали 10 мг апиксабана, а затем проводилось определение уровня CrCL за 24 ч. Регрессионный анализ показал, что снижение функции почек приводит к умеренному повышению концентрации апиксабана [AUC увеличилась на 44% у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек], но не влияет на максимальную концентрацию препарата в плазме. Данные результаты свидетельствуют о том, что корректировка дозы апиксабана только на основе оценки почечной функции не требуется [43].

Т.А. Mavrakanas и соавт. первыми оценили назначение апиксабана у 7 пациентов с ФП и терминальной стадией ХБП, находившихся на гемодиализе. Пациенты в течение 8 дней принимали апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки; в 1-й и 8-й день у пациентов собирали образцы крови для сопоставления фармакокинетических параметров. В период приема препарата наблюдалось повышение AUC в 2–5,4 раза – с 628 до 2054 нг/мл ($p < 0,001$), что аналогично с AUC у пациентов с сохранной почечной функцией на фоне приема апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки. После 5-дневного «отмывочного периода» 5 пациентов принимали апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки в течение 8 дней. Наблюдалось увеличение AUC в 2–7,5 раза в сравнении с AUC при приеме 2,5 мг апиксабана ($p=0,03$), статистически значимое увеличение $C_{ss_{max}}$ [307,0±39,4% (189,0–455,0; $p=0,02$) при референсном значении 171% (91–321)] и $C_{ss_{min}}$ [217,5±51,9% (91,0–337,4; $p=0,03$) при референсном значении 107% (56–203)], у одного пациента зафиксирован эпизод малого кровотечения. Таким образом, в данном исследовании показано, что назначение апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки пациентам, находившимся на гемодиализе, сопоставимо с назначением 5 мг 2 раза в сутки пациентам с нормальной почечной функцией. В то же время доза в 5 мг 2 раза в сутки для пациентов с терминальной стадией ХБП является надтерапевтической и ее необходимо избегать [44].

Апиксабан, в отличие от антагонистов витамина К, значительно меньше взаимодействует с другими ЛС. Апиксабан метаболизируется в основном изоферментом цитохрома P450 – CYP3A4 и P-gp, поэтому на фармакокинетику препарата могут оказывать влияние субстраты CYP3A4 и P-gp. Применение апиксабана на фоне системной терапии мощными индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя) сопровождается уменьшением концентрации апиксабана в плазме. К мощным ингибиторам изофермента CYP3A4 и P-gp относятся кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, ритонавир; они в свою очередь при одновременном приеме с апиксабаном приводят к значительному увеличению его концентрации в плазме крови. Тем не менее при комбинировании апиксабана с умеренными ингибиторами/индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp коррекции его дозы не требуется [39, 45].

В исследовании А.В. Крюкова и соавт. определено влияние субстратов изофермента CYP3A4 и P-gp на концентрацию апиксабана у пациентов с ФП и кардиоэмболическим

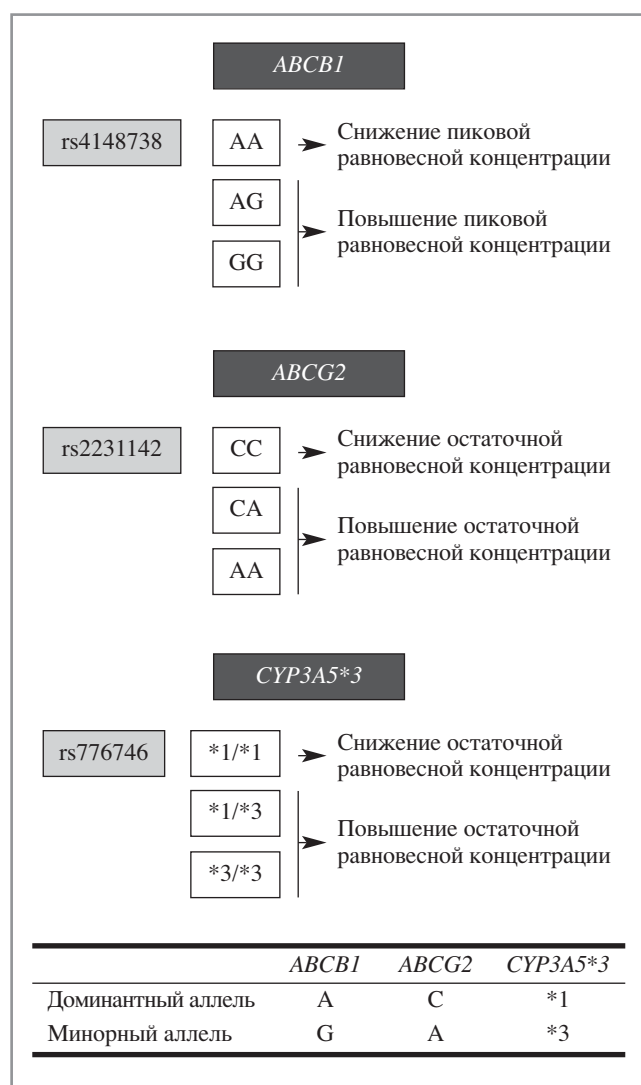


Рис. 4. Влияние полиморфизмов генов *ABCB1*, *ABCG2*, *CYP3A5*3* на фармакокинетику апиксабана.

инсультом. В исследовании приняли участие 17 пациентов, распределенных на 4 группы: принимавшие ($n=11$) и не принимавшие ($n=6$) субстраты CYP3A4, и пациенты, принимавшие ($n=7$) и не принимавшие ($n=10$) субстраты P-гр. В результате не обнаружено статистически значимых различий в зависимости от приема совместно с апиксабаном субстратов CYP3A4 и P-гр [46].

Апиксабан метаболизируется с участием изоферментов цитохрома P450 – CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2, 3A4, 3A5, среди которых наибольшее значение имеют CYP3A4 и CYP3A5 [47]. В исследовании А.В. Крюкова и соавт. изучалось влияние на фармакокинетику апиксабана генотипа по полиморфному маркеру гена *CYP3A5* rs776746 (6986A>G) ($n=17$, 14 гомозигот с генотипом GG, 3 гетерозиготы с генотипом AG), однако, статистически значимых различий фармакокинетики апиксабана в группах пациентов с различными генотипами не выявлено [48].

Помимо изоферментов цитохрома в метаболизме апиксабана принимают участие P-гр, который кодируется геном *ABCB1*, и белок резистентности рака молочной железы (BCRP), являющийся продуктом гена *ABCG2* [8, 49] (рис. 4). С. Dimatteo и соавт. исследовали влияние полиморфизма rs4148738 гена *ABCB1* (A>G), кодирующего P-гр, на фармакокинетику апиксабана. В исследовании участвовали 80 па-

циентов с ФП, принимавших апиксабан, среди которых обнаружили 18 носителей AA генотипа (22,5%, 95% ДИ 13,9–33,2), 39 – AG (48,8%, 95% ДИ 37,4–60,2), 23 – GG (28,7%, 95% ДИ 19,2–40,0). Обнаружено, что у носителей AA генотипа (A – «дикий аллель», наиболее часто встречающийся) $C_{ss_{max}}$ апиксабана была значительно выше, чем у носителей G аллеля (263,7 нг/дл и 209,2 нг/дл соответственно) [50].

S. Ueshima и соавт. оценивали зависимость концентрации апиксабана в плазме крови от наличия определенных полиморфизмов генов *ABCB1* rs1128503 (1236C>T), rs2032582 (2677G>T/A), rs1045642 (3435C>T), *ABCG2* rs2231142 (421C>A), *CYP3A5* rs776746; *3 (6986A>G). В исследовании приняли участие 44 пациента с ФП. Влияния полиморфизмов гена *ABCB1* на пиковую концентрацию апиксабана в плазме крови не обнаружено; у пациентов с генотипом *ABCG2* 421A/A определена повышенная $C_{ss_{min}}$ апиксабана в плазме в сравнении с пациентами с генотипом *ABCG2* 421C/C ($p<0,01$); $C_{ss_{min}}$ апиксабана в крови у пациентов с генотипом *CYP3A5**1/*3 или *CYP3A5**3/*3 была значительно выше, чем у пациентов с генотипом *CYP3A5**1/*1 ($p<0,05$) [51].

Таким образом, влияние индивидуальных факторов, в особенности генетических, требует дальнейших исследований, что является перспективным направлением для разработки персонализированной антикоагулянтной терапии.

Эдоксабан

Эдоксабан является прямым обратимым ингибитором Ха-фактора. Для профилактики инсульта при ФП применяется в дозировке 30 мг или 60 мг 1 раз в день. По данным исследований, однократный прием 30 мг или 60 мг был безопаснее двукратного [52].

По результатам крупномасштабного исследования ENGAGE AF-TIMI 48 эдоксабан в обеих дозах оказался не хуже варфарина в предотвращении инсульта и системных эмболий, а риск больших кровотечений и смерти от сердечно-сосудистых катастроф был существенно ниже [53]. Несмотря на меньшую анти-Ха-активность, в сравнении с апиксабаном и ривароксабаном эффективность эдоксабана сохранялась при снижении дозы, в то время как частота больших кровотечений значительно снижалась. Такие же результаты получены и для пациентов с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью вне зависимости от ее тяжести. Возраст, пол, раса, прием пищи не оказывали существенного влияния на фармакокинетику эдоксабана.

В метаболизме эдоксабана главную роль играют ферменты CES1 и CYP3A4. Из организма препарат выводится преимущественно в неизмененном виде, однако до 10% подвергается метаболизму в печени. Учитывая сравнительно небольшой вклад печеночного метаболизма в общий клиренс препарата у пациентов с нормальной функцией почек, наличие печеночной недостаточности не влияет на концентрацию эдоксабана в плазме крови [54].

Учитывая превалирующий характер почечной экскреции, основным фактором, влияющим на концентрацию препарата в плазме крови, является функция почек. Обнаружено, что у пациентов с CrCl 50–80, 30–49 и 15–29 мл/мин концентрация эдоксабана увеличивалась на 32, 74 и 72% соответственно. У пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности был сопоставимый клиренс препарата, несмотря на различную степень снижения почечной функции, что объясняется тем, что в этом случае главенствующее значение приобретают метаболические превращения. У пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализе, концентрация эдоксабана увеличивалась на 93% [55].

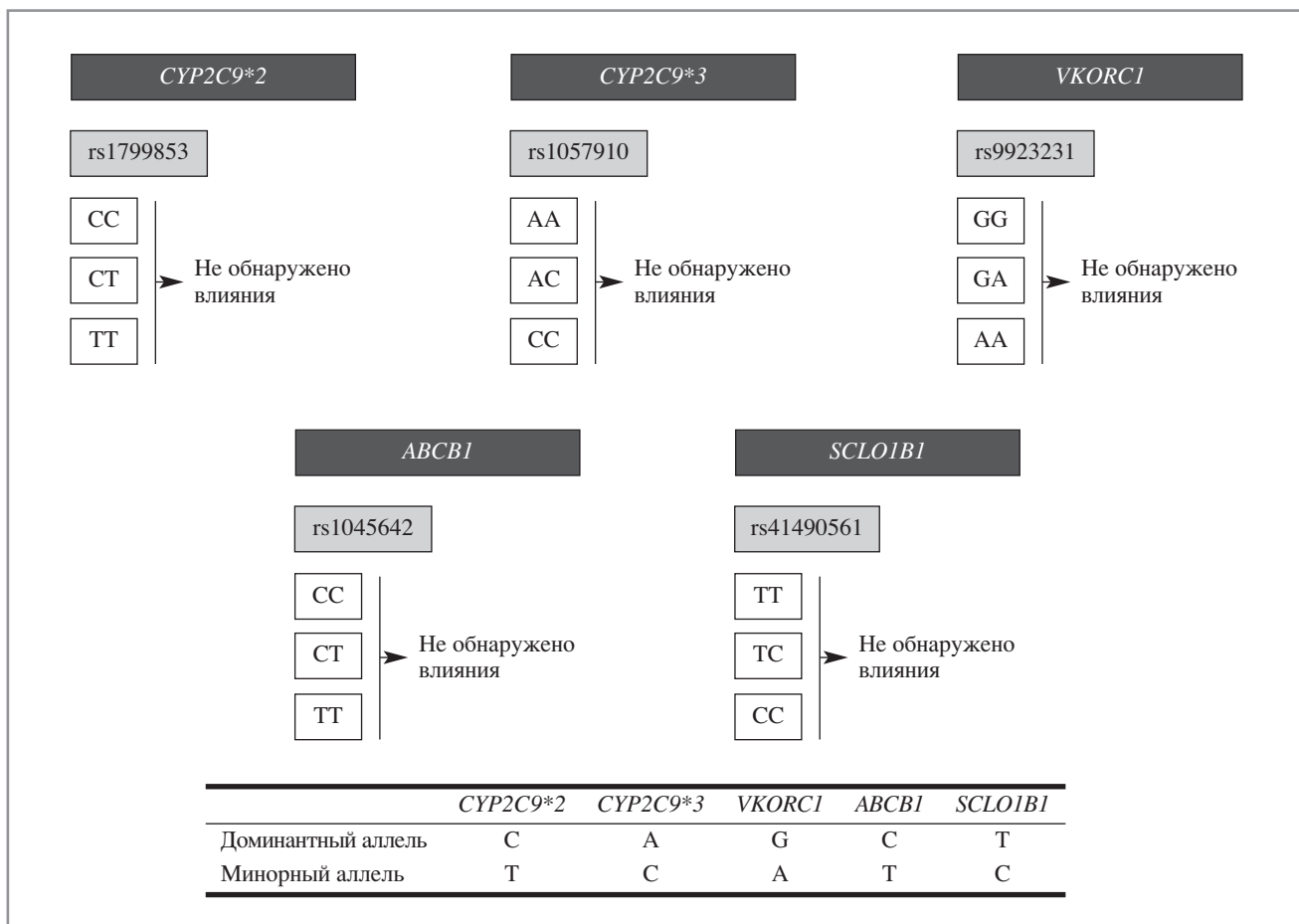


Рис. 5. Влияние полиморфизмов генов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1*, *ABCB1*, *SCLO1B1* на фармакокинетику эдоксабана.

Проспективное исследование показало сопоставимую частоту кровотечений у пациентов с IV стадией ХБП, получавших эдоксабан в дозировке 15 мг/день, и у пациентов с CrCl 70 мл/мин, получавших 30 или 60 мг/день [56].

Как и другие прямые пероральные антикоагулянты, эдоксабан является субстратом для P-гр. В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 показано, что совместное назначение эдоксабана с ингибиторами P-гр, такими как верапамил или дронедазон, увеличивает концентрацию антикоагулянта в 1,5 раза, в то время как влияние амиодарона, аторвастатина или дигоксина было минимальным [57]. При одновременном применении циклоспорина, дронедазона, эритромицина или кетоконазола рекомендуется использование сниженной дозы эдоксабана (30 мг).

Ингибиторы CYP3A4 оказывают минимальное влияние на концентрацию эдоксабана в плазме. Что касается зависимости концентрации препарата в организме от носительства определенных генетических полиморфизмов, то этот вопрос в настоящее время изучен недостаточно. В ключевом исследовании по эдоксабану ENGAGE AF-TIMI 48 у части пациентов (14 348 из 21 105 пациентов) проведено генетическое тестирование по *CYP2C9* (*CYP2C9*2*; rs1799853; c.430C>T) и *CYP2C9*3*; rs1057910; c.1075A>C) и *VKORC1* (rs9923231; -1639G→A), так как перестройки нуклеотидов именно в данных генах приводят к изменению фармакологического ответа организма на эдоксабан.

Целью работы J.L. Mega и соавт. было выяснить, повышается ли безопасность эдоксабана у пациентов-носителей аллельных вариантов *CYP2C9* и *VKORC1*. Из 14 348 пациентов 9515 принимали эдоксабан, остальные 4833 – варфарин.

Из принимавших варфарин 1711 отнесены к группе пациентов, чувствительных к терапии варфарином, и 140 – к группе крайне чувствительных к варфарину. Это значит, что у данных двух групп пациентов снижена скорость биотрансформации варфарина, что в дальнейшем сопровождалось повышением концентрации варфарина в плазме и как следствие увеличением риска геморрагических осложнений. В течение первых 90 дней исследования у пациентов этих двух групп отмечалась более высокая частота кровотечений. При терапии эдоксабаном не выявлено подобной ассоциации риска кровотечений с носительством полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1* и наблюдалось меньшее число геморрагических событий. Эти данные свидетельствуют о большем профиле безопасности эдоксабана в сравнении с варфарином, особенно для носителей полиморфизмов по *CYP2C9* и *VKORC1*, что позволяет рекомендовать прием эдоксабана вместо варфарина, по крайней мере пациентам с полиморфизмами *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* и rs9923231 [58].

В субанализе исследования Hokusai VTE A.G. Vandell и соавт. сравнивали эффективность и безопасность эдоксабана с варфарином у пациентов с венозными тромбоэмболиями в зависимости от носительства полиморфизма генов *CYP2C9* и *VKORC1*. Кровь на генетический анализ взята у 3956 пациентов, из которых половина принимали варфарин, а другая половина – эдоксабан. Результаты показали отсутствие увеличения риска кровотечений у носителей полиморфизма по *CYP2C9* и *VKORC1* [59].

A.G. Vandell и соавт. предположили, что если эдоксабан в процессе биотрансформации является субстратом P-гр и связывается с транспортером органических анионов

ОАТР1В1, то перестройки в кодирующих их генах должны вызывать изменения в фармакокинетике препарата. В связи с этим были изучены полиморфизмы *ABCB1 rs1045642 (3435C>T)* и *SLCO1B1 rs4149056 (521T>C)*. В исследовании приняли участие 458 пациента, которым назначена доза эдоксабана 60 мг с последующим забором крови до приема и спустя 96 ч после приема препарата. В ходе генетического анализа определено, что по гену *ABCB1* носителями аллеля СС являются 206 человек, СТ – 193 человека, ТТ – 59 пациентов, а по гену *SLCO1B1* аллель ТТ есть у 384 человек, ТС – у 71, СС – у 3. Тем не менее, достоверно значимых различий в фармакокинетике эдоксабана между носителями разных аллелей не выявлено (рис. 5) [8, 60].

Таким образом, эдоксабан обладает достаточно предсказуемой фармакокинетикой, а главными факторами, влияющими на его концентрацию в плазме, являются функция почек и некоторые межлекарственные взаимодействия [61]. Потенциальное влияние генетических факторов на фармакокинетику эдоксабана требует проведения дополнительных исследований.

Заключение

На сегодняшний день получено достаточно клинических данных, подтверждающих значимое влияние таких факторов, как возраст, масса тела, пол, клиренс креатинина, на концентрацию ПОАК в плазме крови. Наиболее значимым модифицируемым фактором продолжает оставаться CrCl, так как расчет дозы ПОАК зачастую зависит от данного показателя почечной функции.

Следует отметить, что единственным антикоагулянтом с хорошо изученной фармакогенетикой и фармакокинети-

кой в настоящее время остается антагонист витамина К варфарин. Полученные результаты исследований позволили создать программу warfarindosing.org для оптимального подбора дозы антикоагулянта на основе генетических тестов. Что касается ПОАК, то промежуточных результатов по изучению взаимосвязи между носительством определенных генетических полиморфизмов и фармакокинетикой ЛС пока недостаточно. Более того, исследований, изучавших взаимосвязи между генетическими детерминантами концентраций ПОАК и показателями эффективности и безопасности лечения данными препаратами (конечные точки, включавшие инсульт, тромбоэмболию и большие кровотечения), не проводилось. Мнения клинических фармакологов по поводу необходимости проведения фармакогенетических тестов, поиска генетических полиморфизмов, ассоциированных с нежелательными явлениями в результате приема ПОАК, разделились, и на сегодняшний день нет уверенности в том, нужно ли подбирать дозы ЛС в зависимости от результатов генотипирования и внедрять в клиническую практику фармакогенетические методы. Безусловно, для того чтобы закрыть подобные «белые пятна», требуется проведение масштабных клинических исследований с возможностью долгосрочного наблюдения пациентов и оценкой показателя «cost-efficacy» (рентабельности) данного подхода.

Несмотря на все сомнения, предпринимаются попытки расширения «линейки» исследований генетических полиморфизмов для проведения фармакогенетического тестирования, что, скорее всего, позволит персонализировать назначение пероральных антикоагулянтов уже в недалеком будущем [11].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Емельянов Н.В., Савельева М.И., Дмитриев В.А., Кукес В.Г., Герасимова К.В. Фармакогенетическое тестирование: первые шаги в реальной клинической практике и проблемы стандартизации. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2009;1:43-55 [Sychev DA, Ignatiev IV, Emelyanov NV, et al. Pharmacogenetic testing: first steps in real practice and problems of standardization. *Problemy standartizacii v zdravooxranenii*. 2009;1:43-55 (In Russ.)].
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Devereux S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):2893-962. doi:10.1093/europace/euw295
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Прадакса. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e4817690-bf14-4e4e-9562-256d415636c7&t=. Ссылка активна на 25.10.2018 [State Register of Medicinal Remedies. Pradaxa (dabigatran): full prescribing information. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e4817690-bf14-4e4e-9562-256d415636c7&t=. Accessed by 25.10.2018 (In Russ.)].
4. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Nehmiz G, Wang S, Wallentin L. 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 Feb 4;63(4):321-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.104
5. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L, Yusuf S. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009 May;157(5):805-10.e1-2. doi: 10.1016/j.ahj.2009.02.005
6. Paré G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Axelsson T, Haertter S, Oldgren J, Reilly P, Siegbahn A, Syvanen AC, Wadelius M, Wadelius M, Zimdahl-Gelling H, Yusuf S, Wallentin L. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013 Apr 2;127(13):1404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233
7. Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanoce C, Carraro P, Salomone L, Paniccia R, Paoletti O, Poli D, Palareti G. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Thromb Res*. 2016 Jan;137:178-83. doi: 10.1016/j.thromres.2015.12.001
8. PharmGKB. Available at: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA165110351/clinicalAnnotation>. Accessed October 24, 2018.
9. 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):143-51. doi: 10.1515/dmdi-2014-0009
10. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Cappucci F, Tiscia GL, Buono M, Grandone E, Testa S, Margaglione M. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res*. 2016 Aug; 144:1-5. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.025
11. Мещеряков Ю.В., Чертовских Я.В., Сычев Д.А. Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана - роль полиморфизма rs2244613 CES1 в развитии нежелательных побочных реакций. *Фармакогенетика и фармакоэкономика*. 2017;2:18-9 [Meshcheryakov YV, Chertovskikh YV, Sychev DA. Farmakogenetika novogo

- oral'nogo antikoagulyanta dabigatrana – rol' polimorfizma rs2244613 CES1 v razvitiі nezhelatel'nykh pobochnykh reaktsij. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2017;2:18-9 (In Russ.).
12. Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Отделенов В.А., Прокофьев А.Б. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования для персонализации применения пероральных антикоагулянтов в российских условиях. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(5):525-31 [Sychev DA, Kazakov RE, Otdelenov VA, Prokofiev AB. Applications of pharmacogenetic testing for personalization of therapy with oral anticoagulants in Russia. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2013;9(5):525-31 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-5-525-531
 13. Kreuz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011;26(1):27-32. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00981.x
 14. Kubitz D, Becka M, Roth A, Mueck W. The Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban-An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(3):249-55. doi: 10.1002/jcph.5
 15. Kubitz D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body Weight Has Limited Influence on the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, or Pharmacodynamics of Rivaroxaban (BAY 59-7939) in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(2):218-26. doi: 10.1177/009127000626058
 16. Инструкция по применению лекарственного препарата Ксарелто. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=732bced6-0374-4deb-a882-c6745d527c8d&t=. Ссылка активна на 24.10.2018 [State Register of Medicinal Remedies. Xarelto (rivaroxaban): full prescribing information. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=732bced6-0374-4deb-a882-c6745d527c8d&t=. Accessed by 24.10.2018 (In Russ.)].
 17. Kubitz D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, Mueck W. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(1):89-98. doi: 10.1111/bcp.12054
 18. Kubitz D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY 59-7939) an oral, direct Factor Xa inhibitor has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(4):469-76. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02776.x
 19. Kubitz D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Rivaroxaban-an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor-Are Not Affected by Aspirin. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(9):981-90. doi: 10.1177/0091270006292127
 20. Kubitz D, Becka M, Mueck W, Schwes S. Effect of Co-Administration of Rivaroxaban and Clopidogrel on Bleeding Time, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics: A Phase I Study. *Pharmaceuticals*. 2012;5(3):279-96. doi: 10.3390/ph5030279
 21. Kubitz D, Becka M, Schwes S, Voith B. Investigation of Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions Between Rivaroxaban and Enoxaparin in Healthy Male Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013;2(3):270-7. doi: 10.1002/cpdd.26
 22. Kubitz D, Becka M, Mueck W, Krätzschmar J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics during the transition from warfarin to rivaroxaban: a randomized study in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(2):353-63. doi: 10.1111/bcp.12349
 23. Kubitz D, Becka M, Roth A, Mueck W. Absence of Clinically Relevant Interactions Between Rivaroxaban - an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor – and Digoxin or Atorvastatin in Healthy Subjects. *J International Med Research*. 2012;40(5):1688-707. doi: 10.1177/030006051204000508
 24. 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):455-66. doi: 10.1111/bcp.12075
 25. Maier C, Duncan A, Hill C. Pharmacogenetics in Oral Antithrombotic Therapy. *Clin Lab Med*. 2016;36(3):461-72. doi: 10.1016/j.cll.2016.05.002
 26. Sychev DA, Vardanyan A, Rozhkov A, Hachatryan E, Badanyan A, Smirnov V, Ananichuk A, Denisenko N. CYP3A Activity and Rivaroxaban Serum Concentrations in Russian Patients with Deep Vein Thrombosis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018 Jan;22(1):51-4. doi: 10.1089/gtmb.2017.0152
 27. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, Gaussem P, Beaune P, Funck-Brentano C, Azizi M, Mismetti P, Lorient MA. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(2):273-83. doi: 10.1111/jth.1357
 28. Крюков А.В., Сычев Д.А., Терещенко О.В. Фармакогенетические аспекты применения новых оральные антикоагулянтов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(3):416-21 [Kryukov AV, Sychev DA, Tereshchenko OV. Pharmacogenetic Aspects of New Oral Anticoagulants Application. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):416-21 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-416-421
 29. Ing Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, Desmeules J, Samer C. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. *Front Pharmacol*. 2016;7. doi: 10.3389/fphar.2016.00494
 30. Dideriksen D, Damkier P, Nybo M. Rivaroxaban non-responders: do plasma measurements have a place? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2017;56(1). doi: 10.1515/cclm-2017-0473
 31. Ameyaw MM, Regateiro F, Li T, Liu X, Tariq M, Mobarek A, Thornton N, Folayan GO, Githang'a J, Indalo A, Ofori-Adjei D, Price-Evans DA, McLeod HL. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics*. 2001;11(3):217-21. doi: 10.1097/00008571-200104000-00005
 32. Инструкция по применению лекарственного препарата Левитирацетам. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7277294a-54eb-4b9f-9ebd-9bed37cccfee&t= Ссылка активна на 24.10.2018 [State Register of Medicinal Remedies. Levitracetam: full prescribing information. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7277294a-54eb-4b9f-9ebd-9bed37cccfee&t=. Accessed by 24.10.2018 (In Russ.)].
 33. Stöllberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiplatelet drugs. *Epilepsy Res*. 2016;126:98-101. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.06.003
 34. Gnoth M, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In Vitro and In Vivo P-Glycoprotein Transport Characteristics of Rivaroxaban. *J Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2011;338(1):372-80. doi: 10.1124/jpet.111.180240
 35. Cusatis G, Gregorc V, Li J, Spreafico A, Ingersoll RG, Verweij J, Ludovini V, Villa E, Hidalgo M, Sparreboom A, Baker SD. Pharmacogenetics of ABCG2 and Adverse Reactions to Gefitinib. *JNCI: J National Cancer Institute*. 2006;98(23):1739-42. doi: 10.1093/jnci/djj469
 36. Gong I, Mansell S, Kim R. Absence of both MDR1 (ABCB1) and Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2) Transporters Significantly Alters Rivaroxaban Disposition and Central Nervous System Entry. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;112(3):164-70. doi: 10.1111/bcpt.12005
 37. Sim S, Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Hum Genomics*. 2010;4(4):278. doi: 10.1186/1479-7364-4-4-278
 38. O'Connor C, Kiernan T, Yan B. The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(7):725-39. doi: 10.1080/17425255.2017.1338274
 39. Инструкция по применению лекарственного препарата Эликвис. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b0cb1df0-3494-4405-88fd-78b9995872fd&t= Ссылка активна на 24.10.2018 [State Register of Medicinal Remedies. Eliquis (Apixaban): full prescribing information. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b0cb1df0-3494-4405-88fd-78b9995872fd&t= Accessed by 24.10.2018 (In Russ.)].
 40. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. ARISTOTLE Committees and Investigators. Committees and Investigators: apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2011 Sep;365:981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039

41. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432
42. Frost CE, Song Y, Shenker A, Wang J, Barrett YC, Schuster A, Harris SI, LaCreta F. Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Jun;54(6):651-62. doi: 10.1007/s40262-014-0228-0
43. Chang M, Yu Z, Shenker A. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol*. 2016 May;56(5):637-45. doi: 10.1002/jcph.633
44. Mavrakas TA, Samer CF, Nessim SJ. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul;28(7):2241-8. doi: 10.1681/ASN.2016090980
45. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017 Jul;31(4):193-203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.001
46. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, Ryabova AV, Denisenko NP, Loskutnikov MA, Vinogradov OI, Domashenko MA. The pharmacokinetics of apixaban in patients with cardioembolic stroke in acute phase. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(3):253-9. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-253-259
47. Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CE, Maxwell BD, Chen SY, He K, Goosen TC, Humphreys WG, Grossman SJ. In Vitro Assessment of Metabolic Drug-Drug Interaction Potential of Apixaban through Cytochrome P450 Phenotyping, Inhibition, and Induction Studies. *Drug Metab Dispos*. 2010;38:448-58. doi: 10.1124/dmd.109.029694
48. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, Ryzhikova KA, Grishina EA, Ryabova AV, Loskutnikov MA, Smirnov VV, Konova OD, Matsneva IA, Bochkov PO. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018 Mar 22;11:43-9. doi: 10.2147/PGPM.S157111
49. Zhang D, He K, Herbst JJ, Kolb J, Shou W, Wang L, Balimane PV, Han YH, Gan J, Frost CE, Humphreys WG. Characterization of Efflux Transporters Involved in Distribution and Disposition of Apixaban. *Drug Metab Dispos*. 2013 Apr;41:827-35. doi: 10.1124/dmd.112.050260
50. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res*. 2016 Sep;145:24-6. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.005
51. Ueshima S, Hirab D, Fujii R. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics*. 2017 Sep;27(9):329-36. doi: 10.1097/FPC.0000000000000294
52. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, Kastrissios H, Jin J, Kunitada S. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2010;104:633-41. doi: 10.1160/TH10-01-0066
53. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzylo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanzyk JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
54. Mendell J, Johnson L, Chen S. An open-label, phase 1 study to evaluate the effects of hepatic impairment on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol*. 2015 Dec;55(12):1395-405. doi: 10.1002/jcph.550
55. Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant that inhibits clotting factor Xa. *Clin Pharmacokinet*. 2016 Jun;55(6):641-55. doi: 10.1007/s40262-015-0342-7
56. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-Term Safety and Plasma Concentrations of Edoxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Severe Renal Impairment. *Circ J*. 2015;79(7):1486-95. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0942
57. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, Zhang G, Shi M. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013 Oct;13(5):331-42. doi: 10.1007/s40256-013-0029-0
58. Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell AG, Nordio F, Deenadayalu N, Murphy SA, Lee J, Mercuri MF, Giugliano RP, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2280-7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61994-2
59. Vandell AG, Walker J, Brown KS, Zhang G, Lin M, Grosso MA, Mercuri MF. Genetics and clinical response to warfarin and edoxaban in patients with venous thromboembolism. *Heart*. 2017 Nov;103(22):1800-5. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310901
60. Vandell AG, Lee J, Shi M, Rubets I, Brown KS, Walker JR. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure. *Pharmacogenomics J*. 2018 Jan;18(1):153-9. doi: 10.1038/tj.2016.82
61. Savaysa (edoxaban) tablets [prescribing information]. Parsippany, NJ: Daiichi Sankyo, Inc; 2015. Available at: <https://savaysahcp.com/nvaf-safety-and-efficacy>. Accessed October 24, 2018.
62. Сайт для расчета дозировки варфарина [Электронный ресурс] Доступно по: <http://warfarindosing.org/Source/Home.aspx>. Ссылка активна на 10.06.2019 [Site for calculating the dosage of warfarin. Available at: <http://warfarindosing.org/Source/Home.aspx>. Accessed by 10.06.2019 (In Russ.)].

Поступила 28.04.2018