

**ФЕДИНА Людмила Владимировна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ  
ФАРМАКОКИНЕТИКИ АПИКСАБАНА: ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

**Официальные оппоненты:**

**Шаталова Ольга Викторовна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Кантемирова Бэла Исмаиловна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита состоится «11» декабря 2024 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте <https://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Меньшикова Лариса Ивановна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной сердечной аритмией, от которой страдает более 30 миллионов человек во всем мире, при этом риск развития этой аритмии в течение жизни на данный момент составляет около 22–26% (S.S. Chugh et al., 2014; J. Andrade et al., 2014). Также расходы на здравоохранение, связанные с лечением ФП и ее осложнений являются довольно значительными, например, в США в год расходуется 28 миллионов долларов (J.L. Dieleman et al., 2020). Помимо высокой распространенности наличие ФП увеличивает риск неблагоприятных исходов. Например, одно из самых знаменитых исследований по изучению сердечно-сосудистых заболеваний – Фрамингемское исследование сердца показало, что уровень смертности был на 50–90% выше у участников с ФП по сравнению с участниками без ФП (E.J. Benjamin et al., 1998). Кроме того, ФП связана с увеличением риска ишемического инсульта в пять раз (I. Migdady et al., 2021).

До недавнего времени антагонисты витамина К (АВК), в том числе варфарин, были единственными доступными пероральными антикоагулянтами для профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП (A. Di Minno et al., 2017). Но для эффективного и безопасного применения варфарина, необходим довольно частый мониторинг международного нормализованного отношения (МНО) с учетом узкого терапевтического диапазона (A. Di Minno et al., 2017). Поэтому были разработаны прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), такие как апиксабан, ривароксабан, дабигатран и эдоксабан, и в настоящее время по частоте назначения ПОАК обогнали варфарин. Так в Европейском союзе и США от 68 % до 79 % пациентов, которым впервые был назначен антикоагулянт, получали именно ПОАК (A. Gómez-Outes et al., 2021).

ПОАК имеют ряд преимуществ перед варфарином, включая более предсказуемые фармакокинетикетику и фармакодинамику, меньшее количество взаимодействий с пищей и лекарствами, отсутствие требований к постоянному лабораторному мониторингу и меньший риск крупных кровотечений (L.E. Thompson et al., 2023).

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является весьма распространенной и потенциально смертельной проблемой общественного здравоохранения. Ежегодная заболеваемость значительна и составляет 1-2 человека на 1000 населения. Смертность также довольно высока и составляет 6 % с ТГВ, главным образом в результате легочной эмболии (P.C. Kruger et al., 2019). При этом что смертность от ВТЭ превышает смертность от острого инфаркта миокарда и инсульта. По оценкам, 28% пациентов не проживут более одного месяца после ВТЭ, при этом тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) связана с более

высокими показателями смертности, чем тромбоз глубоких вен (ТГВ) (A. Iorio et al., 2010). Среди пациентов, прошедших лечение, примерно у 20-50 % после ТГВ развивается посттромбофлебетический синдром (ПТС), а у 3 % хроническая легочная гипертензия после тромбоэмболии легочной артерии (J.P Galanaud et al., 2018). Одним из наиболее важных достижений в лечении пациентов с ВТЭ за последнее время, стало применение ПОАК, так как исследования показали сходную эффективность данных препаратов с АВК и благоприятную безопасность (R. Wallace et al., 2017).

Но несмотря на свои преимущества, примерно у 2–3,5% пациентов, получающих ПОАК, ежегодно возникают сильные кровотечения. Многим из этих пациентов требуется госпитализация (A. Gómez-Outes et al., 2021).

В основном метаболизм апиксабана осуществляется в печени с помощью системы цитохромов P450. Апиксабан в основном метаболизируется ферментами CYP3A4 и CYP3A5, с незначительным вкладом изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 (L. Wang et al., 2010). Кроме того, он имеет несколько путей элиминации, включая метаболизм в печени, почечную экскрецию, желчевыделение и прямое выделение в кишечник (N. Raghavan et al., 2009). Также, апиксабан является субстратом специального трансмембранного белка Р-гликопротеина (P-gp). Благодаря данному белку происходит активное выведение антикоагулянта из желудочно-кишечного тракта. Важно отметить то, что Р-гликопротеин кодируется геном ABCB1. Выведение апиксабана почками составляет примерно 27 %.

Хотя апиксабан обладает предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой, недавно было документально подтверждено, что существуют значительные различия в плазменных концентрациях у разных людей (A.N. Roşian et al., 2020). Межиндивидуальная и внутрииндивидуальная вариабельность апиксабана может составлять около 20 и 30 % соответственно (A.N. Roşian et al., 2020). Также на фармакокинетические параметры могут влиять и клинические факторы, таких как пол, возраст, функция почек, раса, курение, межлекарственные взаимодействия и диета. Однако межиндивидуальная вариабельность апиксабана объясняется не только этими факторами.

С другой стороны, в контексте активного развития в последние два десятилетия технологий персонализированной медицины на основе генетического профиля пациентов, видится важным изучение вопроса вклада генов агентов биотрансформации на фармакокинетический и фармакодинамический профиль лекарств. Знание путей метаболизма ПОАК позволяет выделить гены-кандидаты для оценки взаимосвязи носительства определенных вариантов генов ферментов транспортеров и метаболиторов с риском нежелательных реакций (НР) на фоне антикоагулянтной терапии, и прежде всего

– кровотечений. Исходя из этого, на безопасность терапии апиксабаном может влиять носительство следующих однонуклеотидных полиморфизмов (SNP): *ABCB1* (*rs1045642* и *rs4148738*), *CYP3A4*\*22 (*rs35599367*)*C>T*, *CYP3A5*\*3 (*rs776746*)*A>G* (J. Lähteenmäki et al., 2021).

Широкое использование ПОАК у пациентов с ФП и ТГВ для профилактики тромбоэмболических осложнений и явилось основанием для дальнейшего изучения фармакокинетических и фармакогенетических аспектов не только дабигатрана и ривароксабана, но апиксабана. В соответствии этому были сформулированы цель и задачи исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

На данный момент доказано, что прямые оральные антикоагулянты, в том числе и апиксабан являются высокоэффективными средствами лечения и профилактики тромботических осложнений (L.E. Thompson et al., 2023). Однако, нередким побочным эффектом антикоагулянтов является развитие кровотечений, которые могут быть опасными для жизни пациентов и остаются серьезной проблемой при приеме ПОАК, о чем свидетельствуют тренды госпитализаций, связанных с побочными эффектами лекарств (A.I. Geller et al., 2020). Также нежелательные реакции приводят к ухудшению приверженности лечению, тем самым ухудшая прогноз риска тромбоэмболических осложнений у пациента. Широко известным фактом является то, что безопасность применения лекарственных средств (ЛС) может зависеть от индивидуальных особенностей организма. С учетом этого их применение требует индивидуального подхода. Поэтому сейчас активно продолжается поиск биомаркеров, позволяющих назначать антикоагулянтную терапию эффективно и безопасно.

Кроме того, для ПОАК остаются спорными терапевтические диапазоны концентраций в плазме крови, что создает проблему прогнозирования лекарственного ответа у групп пациентов, особенно с наличием факторов риска осложнений - коморбидные пациенты или пациенты с полипрагмазией. Также существует значительная вариабельность измеренных плазменных концентраций, что ограничивает пользу терапевтического лекарственного мониторинга ПОАК. Например, было показано, что средние уровни  $C_{max,ss}$  и  $C_{min,ss}$  апиксабана могут варьироваться от 2 до 5 раз (J.W. Eikelboom et al., 2017).

Различия в химической структуре ПОАК приводят к различиям в их фармакокинетике. Кроме того, необходимо понимать, что фармакокинетика апиксабана может зависеть от комплекса клинических и генетических факторов. Так понимание фармакокинетических процессов апиксабана позволили с помощью «ген-кандидат» подхода определить полиморфизмы генов, которые больше всего могут повлиять на риски

развития НР при проведении антикоагулянтной терапии. Однако, результаты исследований по фармакогенетике ПОАК, в том числе и апиксабана, остаются достаточно противоречивыми: с одной стороны показано, что носительство определенных аллельных вариантов генов ферментов и белков переносчиков, участвующих в биотрансформации препаратов ПОАК, влияет на их функциональную активность и изменение параметров фармакокинетики. С другой стороны, вклад на клинические исходы при проведении антикоагулянтной терапии не доказан. Например, итальянские ученые в 2016 году показали влияние полиморфизма гена *ABCB1* (*rs4148738*) на фармакокинетику апиксабана (С. Dimatteo et al., 2016). В другом исследовании на азиатской популяции было установлено, что полиморфизмы генов *ABCG2* и *CYP3A5\*3*, а также функция почек влияли на плазменные концентрации апиксабана (S. Ueshima et al., 2017). Но не так давно в более крупном исследовании, в которое было включено 2364 пациента, не было обнаружено влияния полиморфизмов генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *ABCB1*, *ABCG2* на клинические исходы (в частности развитие кровотечений) (B. Cross et al., 2024).

Поэтому с учетом противоречивости данных, полученных в клинических исследованиях, необходимо расширить представление о влиянии как генетических, так и других факторов на фармакокинетику апиксабана. Это в будущем может улучшить безопасность и эффективность антикоагулянтной терапии апиксабаном у пациентов с ФП и ТГВ.

### Цель исследования

Разработать подход к прогнозированию индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана на основе фармакогенетического тестирования в условиях многопрофильного стационара у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен.

### Задачи исследования

1. Изучить частоту отклонения плазменных концентраций апиксабана за пределы терапевтического диапазона, частоту геморрагических осложнений и их структуру при применении апиксабана.
2. Оценить влияние генетических и негенетических факторов (пол, возраст, масса тела, режим дозирования и его адекватность, межлекарственные взаимодействия) на уровень равновесной остаточной концентрации апиксабана в плазме ( $C_{min,ss}$ ) (в т.ч. «попадание» в терапевтический диапазон 41-230 нг/мл) и развитие кровотечений.
3. Изучить влияние носительства вариантов генов *CYP3A4\*22* (*rs35599367*), *CYP3A5\*3* (*rs776746*) и *ABCB1* (*rs4148738* и *rs1045642*) на изменение протромбинового

времени и активированного частичного тромбопластинового времени у пациентов, принимающих апиксабан.

4. Установить группу факторов высокого риска развития кровотечений и «непопадания» в терапевтический диапазон концентраций апиксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен, используя регрессионный анализ.
5. Оценить готовность российских врачей применять в своей клинической практике фармакогенетическое тестирование для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### **Научная новизна**

Впервые установлены факторы риска «непопадания» в терапевтический диапазон концентраций апиксабана и развития кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен.

Впервые изучена готовность российских врачей применять в своей клинической практике фармакогенетическое тестирование для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В ходе клинической части исследования выделен ряд факторов риска «не попадания» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном – это возраст пациента и скорость клубочковой фильтрации. В работе показано, что значимыми факторами, влияющими на остаточную равновесную концентрацию апиксабана, являются сопутствующий прием ингибиторов фермента метаболитатора препарата CYP3A4 и белка-переносчика P-гликопротеина. Исследование показало, что использование генотипирования по полиморфным вариантам генов CYP3A4, CYP3A5 и ABCB1 у пациентов с неклапанной ФП и ТГВ для прогнозирования риска геморрагических событий на данном этапе преждевременно и нецелесообразно. Показано, что для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном, может быть рекомендовано больше внимания уделить проверке сопутствующей терапии на предмет потенциально опасных межлекарственных взаимодействий.

В ходе социологической части исследования было показано, что значительное количество врачей в России положительно относятся к фармакогенетическому тестированию. Установлено, что российские врачи готовы применять в своей клинической

практике фармакогенетическое тестирование, чтобы иметь возможность спрогнозировать эффективность и безопасность лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### Методология и методы исследования

Для проведения настоящего исследования использовался комплексный подход из нескольких методов (клинических, лабораторных, социологического и статистического). Генотипирование по полиморфным маркерам генов ферментов *CYP3A4* (\*22, *rs35599367*), *CYP3A5* (\*3, *rs776746*) и белка транспортера *ABCB1* (*rs4148738* и *rs1045642*) пациентов проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) с использованием коммерческих наборов реагентов («Синтол», Россия; «Thermo Fisher Scientific», США). Измерение плазменной минимальной равновесной концентрации ( $C_{min,ss}$ ) апиксабана было проведено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс - селективными детекторами и тройным квадрупольным анализатором (ВЭЖХ МС/МС). Данный метод является предпочтительным для определения концентрации лекарственных веществ в плазме крови человека, так как обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Для оценки качества фармакотерапии использовался модифицированный индекс рациональности применения лекарственных средств (МАИ). Для характеристики кровотечений использовались критерии Международного общества по проблемам тромбоза и гемостаза ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Социологическое исследование для изучения готовности врачей применять в своей клинической практике фармакогенетическое тестирование для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями было осуществлено с помощью сервиса для создания онлайн-опросов *Testograf.ru*. Показатели ПВ и АЧТВ определялись с помощью автоматического анализатора-коагулометра Destiny Max (Tcoag, Ирландия). Прогностическая оценка клинико-демографических, фармакогенетических, лабораторных параметров осуществлялась с помощью параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Для установления группы факторов высокого риска развития кровотечений и «непопадания» в терапевтический диапазон концентраций апиксабана использовали регрессионный анализ.

### Положения, выносимые на защиту

1. Носительство полиморфизмов генов *CYP3A4*, *CYP3A5* и *ABCB1* и уровень остаточной равновесной концентрации апиксабана не влияют на риск развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких



вен.

2. Гомозиготное носительство аллеля G варианта rs776746 гена *CYP3A5* ассоциировано с более высокой частотой «непопадания» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана.
3. Негенетическими факторами, значимо влияющими на остаточную равновесную концентрацию апиксабана, являются сопутствующий прием ингибиторов CYP3A4 и P-g, адекватность режима дозирования и режим дозирования.
4. Факторами риска «непопадания» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана является возраст пациента, скорость клубочковой фильтрации и наличие анемии.
5. Более 60% практикующих врачей готовы применять в своей клинической практике фармакогенетическое тестирование для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

#### **Степень достоверности исследования и апробация результатов**

Результаты, которые были получены в ходе исследования, являются достоверными и подтверждаются включением достаточного числа пациентов (108 пациентов с неклапанной ФП и ТГВ участвовали в клинической части исследования; 378 врачей и 185 ординаторов и аспирантов участвовали в социологической части исследования), использованием обоснованных, современных и адекватных, поставленным целям и задачам, методов исследования. Также достоверность полученных результатов подтверждается использованием современной методики обработки информации с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.0. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным задачам статистических методов.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала совместно с кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6 от 07.06.2024 года).

Результаты исследования были внедрены в образовательный и учебный процесс на кафедре клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Акт внедрения в учебный процесс от 06.06.2024 г.). Также основные результаты проведенного исследования используются в

деятельности отделения клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗМ (Акт внедрения в практику от 20.05.2024 г.).

### **Публикации и участие в научных конференциях**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, отражающих основные результаты в том числе: 2 публикации в изданиях из перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и включенных в международную базу данных Scopus, 4 публикации в изданиях, включенных в международную базу данных Scopus.

Результаты работы были доложены автором лично в виде 10 устных докладов на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием: VII Ежегодном всероссийском конгрессе посвященном актуальным вопросам клинической фармакологии «Вотчаловские чтения» (Москва, 2021 г.); Форуме антитромботической терапии с международным участием (Fact-bridge 2021) (Москва, 2021 г.); V Российской зимней Школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии (Москва, 2022 г.); Российском конгрессе по клинической фармакогеномике (Москва, 2022 г.); Форуме антитромботической терапии (Fact-bridge 2022) (Москва, 2022 г.); Межвузовской кластерной научно-практической конференции, посвященной Всемирному дню тромбоза «Безопасность и эффективность антитромботической терапии в клинической практике» (Воронеж, 2022 г.); XXVIII Всероссийской научно-практической конференции «Наукоемкие лабораторные технологии для клинической практики» (Москва, 2023 г.); VI Российской зимней Школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии (Москва, 2023 г.); Форуме антитромботической терапии (Fact-bridge 2023) (Москва, 2023 г.); Втором всероссийском междисциплинарном конгрессе по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения (ЗОНТ) (Москва, 2023 г.).

### **Личный вклад автора в исследование**

Автор играл основополагающую роль при выполнении данного диссертационного исследования. Автор лично осуществлял планирование исследования, осмотр пациентов, набор биоматериала для фармакокинетического и фармакогенетического исследований. В дальнейшем автор создал базы данных для проведения исследования, а также провел статистическую обработку, полученных результатов и их интерпретацию. Основные результаты работы автор подготовил и опубликовал в отечественных и зарубежных научных изданиях, а также представил на научных конференциях, посвященных тематике исследования.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.3.6.

Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п. 6. – Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; п. 8. – исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам; п. 9. – изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии; п. 10. - проведение фармакогенетических исследований; п. 16 - изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции; п. 20 - разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования данной специальности.

### **Объем и структура диссертации**

Объем диссертационной работы составляет 135 страниц машинописного текста и включает 20 таблиц и 19 рисунков. Диссертационная работа состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, состоящего из 161 источников и приложения.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Во введении обоснована актуальность, определены цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту. В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, который подтвердил его актуальность.

Само исследование было разделено на клиническую и социологическую часть.

**Клиническая часть** исследования была проведена на базе отделений терапевтического и хирургического профиля в ГКБ им. С.С. Юдина в период с 2018 по 2022 год. В открытое проспективное обсервационное исследование было включено 108 пациентов, получающих апиксабан в терапевтических дозах, с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен. **Критериями включения** пациентов в

исследование были: подтверждённый диагноз неклапанной фибрилляции предсердий (отсутствие искусственных клапанов сердца); подтверждённый диагноз тромбоза глубоких вен; подтверждённый диагноз тромбоэмболии лёгочной артерии и приём апиксабана в рекомендованных дозах. **Критериями не включения являлись:** повышенная чувствительность к апиксабану или вспомогательным компонентам препарата; подтверждённый диагноз клапанной фибрилляции предсердий (наличие искусственных клапанов сердца или митрального стеноза); нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или процедура диализа; тяжёлая печеночная недостаточность класс В, С по Чайлд-Пью; геморрагический синдром, активное внутреннее кровотечение, внутричерепное кровоизлияние; врождённый дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; беременность или период грудного вскармливания. Все пациенты получали апиксабан (в дозах 2, 5 мг 2 р/д, 5 мг 2 р/д, 10 мг 2 р/д) в соответствии с инструкцией по применению препарата. Всем пациентам на 1 визите были произведены сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, общий клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. Также проводилась оценка на соответствие критериям включения. На 4-7 сутки после поступления в стационар проводился забор крови, ее центрифугирование и получение плазмы с дальнейшим проведением фармакогенетического и фармакокинетического (определение остаточной равновесной концентрации апиксабана) тестирований. Информация о кровотечениях собиралась с помощью сбора жалоб и анамнеза. Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Протокол № 12 от 20 октября 2021 года). До включения в исследование все участники дали письменное информированное добровольное согласие на проведение исследования.

**В социологическом исследовании** приняли участие 378 врачей, проживающих в различных регионах Российской Федерации, следующих специальностей: кардиологи, клинические фармакологи, терапевты, врачи общей практики, врачи-терапевты участковые, хирурги, сердечно-сосудистые хирурги, врачи клинической лабораторной диагностики, а также 185 ординаторов и аспирантов Российской медицинской академии непрерывного профессионального медицинского образования (РМАНПО). Анкетный опрос был создан на онлайн-платформе профессиональных опросов «Testograf.ru» (<https://www.testograf.ru/ru/>). Анкета была составлена из 35 вопросов. Параллельно был проведен опрос мнений молодых врачей, проходящих обучение в клинической ординатуре и аспирантуре в Российской медицинской академии непрерывного медицинского

образования. Анкета состояла из 23 вопросов. Врачи были приглашены принять участие в опросе по электронной почте с напоминанием через 2 недели.

**Лабораторные методы исследования.** Определение концентрации апиксабана в плазме осуществлялось методом хроматографии с масс-спектрометрической детекцией на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quade LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA, 2008) (ВЭЖХ-МС/МС). Определение ПВ и АЧТВ определялись с помощью автоматического анализатора-коагулометра Destiny Max (Тсоаg, Ирландия). Генотипирование проводилось с использованием венозной крови, собранной на 4-7 сутки приема апиксабана, в вакуумные пробирки с этилендиаминтетраацетатом VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) (ЭДТА). Носительство полиморфных маркеров генов *CYP3A4\*22* ( $C>T$ ,  $rs35599367$ ), *ABCB1* ( $rs4148738$ ), *ABCB1* ( $C3435T$ ,  $rs1045642$ ), *CYP3A5\*3* ( $A6986G$ ,  $rs776746$ ) выявлялось на приборах CFX384 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) и Applied Biosystems StepOne™ (Life Technologies, USA) при помощи метода ПЦР в реальном времени (Real-Time PCR). Терапевтический диапазон равновесных концентраций апиксабана ( $C_{min,ss}$  41-230) нг/мл у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен был выбран исходя из ожидаемого уровня апиксабана в плазме крови в нижней точке для стандартной дозы согласно практическому руководству Европейской ассоциации сердечного ритма (2018) по использованию пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также исходя из данных клинических исследований (Steffel J et al., 2018).

**Клинические методы исследования.** Пациентам, которые были включены в клиническую часть исследования, проводилось полное обследование. Проводился сбор жалоб и анамнеза. Пациентам измеряли рост и массу тела с помощью напольных весов с функцией измерения роста ВМЭН-150-50/100-Д1-А (Россия). Для оценки качества фармакотерапии использовался модифицированный индекс рациональности применения лекарственных средств (MAI– Medication Appropriateness Index). Оценка степени тяжести пациентам проводилась с помощью классификации Международного общества по тромбозу и гемостазу.

**Статистическая обработка** результатов проводилась в SPSS Statistics 20.0. Для проверки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента либо критерий Манна-Уитни (в зависимости от характера распределения количественных показателей). Сравнение нескольких выборок непрерывных данных производили с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (для нормально

распределенных данных) или Н-теста Крускала-Уоллиса (для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения). Для определения корреляции между непрерывными переменными вычисляли коэффициент корреляции Пирсона или ранговый коэффициент корреляции Спирмена для выборок, имеющих нормальных и ненормальный характер распределения, соответственно. Линейный регрессионный анализ применялся для определения влияния количественных факторов на уровень равновесных концентраций апиксабана в плазме ( $C_{min,ss}$ ) и развитие кровотечений. Для сравнения качественных и порядковых показателей применялись точный критерий Фишера или критерий  $\chi^2$  Пирсона (хи-квадрат). Все статистические тесты проводились при 95% уровне значимости, различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Результаты клинической части исследования

Всего в исследование было включено 108 пациентов. Из них 56 (51,9%) были мужского пола, а 52 (48,1%) – женского пола. При этом 54 пациента (50%) составляли пациенты с неклапанной ФП. Средний возраст участников составил  $68,1 \pm 13,8$  лет (минимальный возраст 26 лет, максимальный – 94 года). ИМТ в среднем оказался  $29,7 \pm 5,9$  кг/м<sup>2</sup>. Число пациентов, принимающих апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, составило 13,9 %, а в дозе 5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки – 43,5 % и 42,6 % соответственно. Среди сопутствующей патологии лидировала артериальная гипертензия, которая была в анамнезе у 78 из 108 человек (72,2%), на 2-м месте следовала ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 69 человек (63,9%). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в анамнезе была у 61 пациента (56,5%), сахарный диабет был диагностирован у 31 пациента (28,7%). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) было у 8 (7,4%) больных. Что касается средних баллов по шкале HAS-BLED, то пациенты на сниженной дозе апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) имели выше количество баллов по сравнению с пациентами, получающими 5 мг 2 раза/сутки и 10 мг 2 раза в сутки ( $2,7 \pm 0,8$  против  $2,5 \pm 1,1$  и  $1,8 \pm 0,8$   $p = 0,009$ ). Средний риск кровотечения у обследуемых больных был умеренным. Сопутствующая терапия назначалась по решению лечащего врача и включала несколько групп лекарственных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (27,8 %), блокаторов рецепторов ангиотензина-II (25,9), бета-адреноблокаторов (59,3 %), блокаторов кальциевых каналов (12,0 %), статинов (36,1 %), диуретиков (56,5 %), ингибиторов протонной помпы (87,0 %) и НПВС (37,0 %).

Всем пациентам было проведено фармакогенетическое тестирование по выбранным полиморфизмам генов *CYP3A4/5* и *ABCB1*. Распределение частот аллелей трех генов

(*CYP3A4*\*22 (rs35599367)C>T, *CYP3A5*\*3 A>G, *ABCB1* (rs4148738)C>T) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга при значении  $p>0,05$ .

При оценке сопоставимости сравниваемых групп пациентов, статистически значимые различия по клиническим и лабораторным факторам, которые могли повлиять на основные и вторичные исходы, были получены для пациентов с *ABCB1* (rs4148738)C>T, которые являлись носителями аллельного варианта CC, у них исходно был выше уровень гемоглобина, по сравнению с пациентами носителями генотипа CT и TT ( $135,6\pm 21,2$  против  $122,2\pm 20,9$  и  $127,9\pm 19,4$ )  $p=0,046$ . Также у пациентов с аллельным вариантом TT по полиморфному маркеру *ABCB1* (rs4148738) C>T в 3 раза реже встречалась анемия, чем у аллельного варианта CT (22,5% против 70,0%,  $p=0,007$ ). Пациенты с генотипом CC *ABCB1* (rs1045642) C>T имели исходно более высокий уровень тромбоцитов, чем пациенты с генотипом TT и CT ( $253\pm 87,8$  против  $218,3\pm 84,4$  и  $240,8\pm 94,3$ ,  $p=0,030$ ), а также в два раза чаще в анамнезе имели ОНМК/ТИА (25,0 % против 50,0% и 50,0 %,  $p=0,032$ ).

Была проанализирована частота отклонения плазменных концентраций апиксабана за пределы терапевтического диапазона ( $C_{min,ss}$  41-230) нг/мл у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен.

Установлено, что 24,1 % пациентов ( $n=26$ ) не укладывались в терапевтический диапазон плазменных концентраций. С учетом того, что суточная доза апиксабана у пациентов была различной, для дальнейших расчетов  $C_{min,ss}$  апиксабана была скорректирована относительно суточной дозы ЛС ( $C_{min,ss}/D$ ).

Что касаяемо геморрагических осложнений, развившихся на фоне проводимой антикоагулянтной терапии апиксабаном, то за время наблюдения в общей сложности было зафиксировано 36 (33,3%) геморрагических событий. Также все кровотечения были малыми. Наиболее часто у пациентов регистрировалась гематурия (61 %). Структура геморрагических осложнений представлена на рисунке 1.

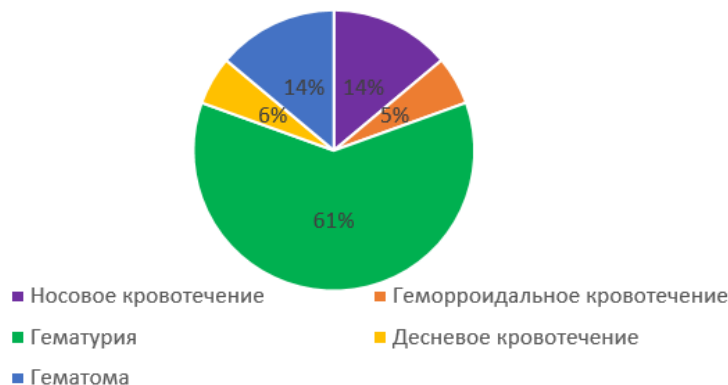


Рисунок 1. Структура геморрагических осложнений, %

При сравнении клинических характеристик пациентов с геморрагическими событиями и без них, выявлено, что частота кровотечений была выше у пациентов с анемией в анамнезе (50,0% vs 30,6%) ( $p=0,049$ ). В остальном группы достоверно не различались.

Были проанализированы генетические факторы, которые могли повлиять на фармакокинетику апиксабана. При анализе с помощью Н-теста Краскела-Уоллиса была обнаружена ассоциация между носительством генотипа по варианту rs4148738 C>T гена *ABCB1* и  $C_{min,ss}/D$  апиксабана ( $p=0,018$ ). У пациентов с генотипом СТ значение  $C_{min,ss}/D$  было выше, чем у пациентов с генотипом ТТ (6,23 [4;13] против 5,77 [4;17]). В результате расчета собранных данных по выборке, не было установлено, что носительство вариантов генов *CYP3A4*\*22 (rs35599367), *CYP3A5*\*3 (rs776746), *ABCB1* (rs1045642, C>T) оказывают значимое влияние на значение  $C_{min,ss}/D$  апиксабана.

Также была проведена оценка негенетических факторов, потенциально влияющих на плазменные концентрации апиксабана. При сравнении уровней концентрации среди мужчин и женщин достоверных различий не было обнаружено ( $p=0,985$ ). Это касается и массы тела, и возраста пациентов: при анализе критерия Манна-Уитни группы пациентов меньше 60 кг, и более 60 кг; меньше 80 лет, и больше 80 лет достоверно не различались между собой по фармакокинетическому показателю  $C_{min,ss}/D$  ( $p=0,893$  и  $p=0,128$ ). Также в нашем исследовании мы не обнаружили ассоциаций между значениями плазменной концентрации апиксабана и КК (по Кокрофту-Голту). Нами была проведена оценка влияния режима дозирования на остаточную равновесную концентрацию апиксабана. Мы выявили то, что в группе пациентов, получающих апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, значение  $C_{min,ss}/D$  было в 2 и 3 раза выше, чем у пациентов, получающих апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки соответственно (12,3 vs 6,7 vs 3,9 нг/мл/мг) ( $p=0,001$ ). Это могло быть обусловлено коморбидностью пациентов этой группы, большей частотой назначения ингибиторов *CYP3A4*/P-*gp* (33,3% vs 29,8% vs 2,2%)  $p=0,001$ , а также более низкой СКФ по Кокрофту-Голту (36,4 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> vs 63,0 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> vs 78,6 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)  $p=0,001$  соответственно. С помощью модифицированного индекса МАІ мы провели оценку адекватности режима дозирования апиксабана у пациентов с ФП и ТГВ. Было обнаружено, что при неадекватном режиме дозирования наблюдался более высокий уровень  $C_{min,ss}/D$ , чем у пациентов с адекватным режимом дозирования (11,4 vs 5,6 нг/мл/мг) ( $p=0,049$ ). Также нами была проведена оценка влияния ингибиторов *CYP3A4*/P-*gp* (верапамил, амиодарон) на остаточную равновесную концентрацию апиксабана (рисунок 2). Было установлено, что значение  $C_{min,ss}/D$  в группе пациентов, принимающих



ингибиторы CYP3A4/P-гр в 3 раза выше, чем в группе контроля (15,9 vs 5,4 нг/мл/мг) ( $p=0,001$ ).

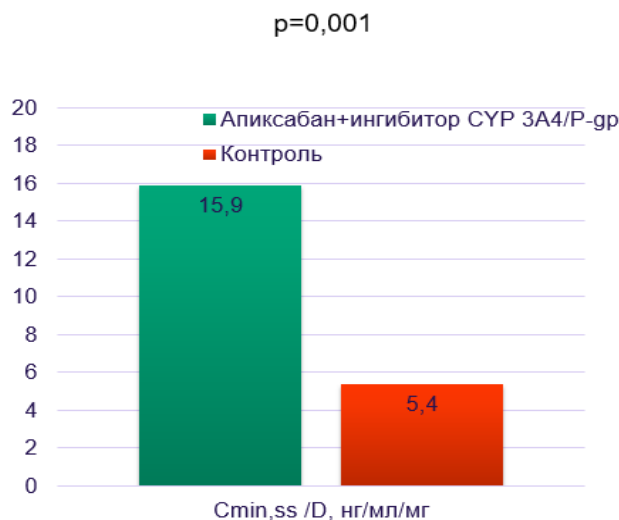


Рисунок 2. Влияние ингибиторов CYP3A4/P-гр на остаточную равновесную концентрацию апиксабана

Было изучено влияние генетических и негенетических факторов на «попадание» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана. Пациенты с генотипом GG по *CYP3A5*\*3 статистически значимо ассоциировались с более высокой частотой «непопадания» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана (26,5% vs 0,0%) ( $p=0,042$ ). Что касается полиморфных вариантов *CYP3A4*\*22 (rs35599367, C>T), *ABCB1* (rs4148738, C>T), *ABCB1* (rs1045642, C>T), то не было обнаружено ассоциаций между их носительством и «попаданием» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана. Было выявлено, что плазменные концентрации апиксабана у женщин в два раза чаще не укладывались в терапевтический диапазон в отличие от мужчин (32,7% vs 16,1%) ( $p=0,044$ ). Остальные негенетические факторы не влияли на «попадание» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана.

При изучении влияния носительства полиморфных вариантов генов *CYP3A4*, *CYP3A5* и *ABCB1* на риски развития геморрагических осложнений, достоверно значимого влияния носительства вариантов rs35599367, rs776746, rs4148738 и rs4148642 вышеуказанных генов выявлено не было. Также в нашем исследовании мы не обнаружили достоверно значимого влияния негенетических факторов (пол, возраст, масса тела, режим дозирования и его адекватность, межлекарственные взаимодействия) на риски развития геморрагических осложнений.

Также в нашем исследовании было изучено влияние полиморфизмов генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *ABCB1* на значения АЧТВ и ПВ. Относительно носительства полиморфного варианта *CYP3A4*\*22 (rs35599367, C>T) все пациенты были разделены на две группы: СС

n=8 (95,4%) и СТ n=17 (4,6%) - носителей ТТ в выборке обнаружено не было. При сравнении значений АЧТВ и ПВ между группами с помощью теста Манна-Уитни никаких статистически значимых различий обнаружено не было. Относительно *CYP3A5*\*3 (rs 776746, A>G) выборка пациентов так же была разделена на две группы: AG n=8 (9,3%) и GG n=17 (90,7%). Сравнение групп так же не выявило никаких связей между носительством варианта и значениями АЧТВ и ПВ. По вариантам rs1045738 C>T и rs1045642 C>T гена *ABCB1* выборка пациентов была разделена на три группы по генотипам. У носителей генотипа ТТ rs1045642 C>T значение ПВ была статистически значимо выше, чем у пациентов с генотипом СТ (17,0 [40;112] против 14,9 [35;132], p=0,044). При этом не было обнаружено статистически значимых ассоциаций между носительством полиморфизма rs4148738 C>T гена *ABCB1* и значениями АЧТВ и ПВ.

В завершении был проведен регрессионный анализ с целью определения предиктивной значимости таких показателей, как клинико-лабораторные и анамнестические характеристики в отношении развития кровотечений на фоне приема апиксабана. По результатам пошагового отбора финальная модель не содержала статистически значимых независимых предикторов (p>0,05).

Однако, с помощью многофакторного логистического регрессионного моделирования удалось получить модель прогноза непопадания в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана (рисунок 3).

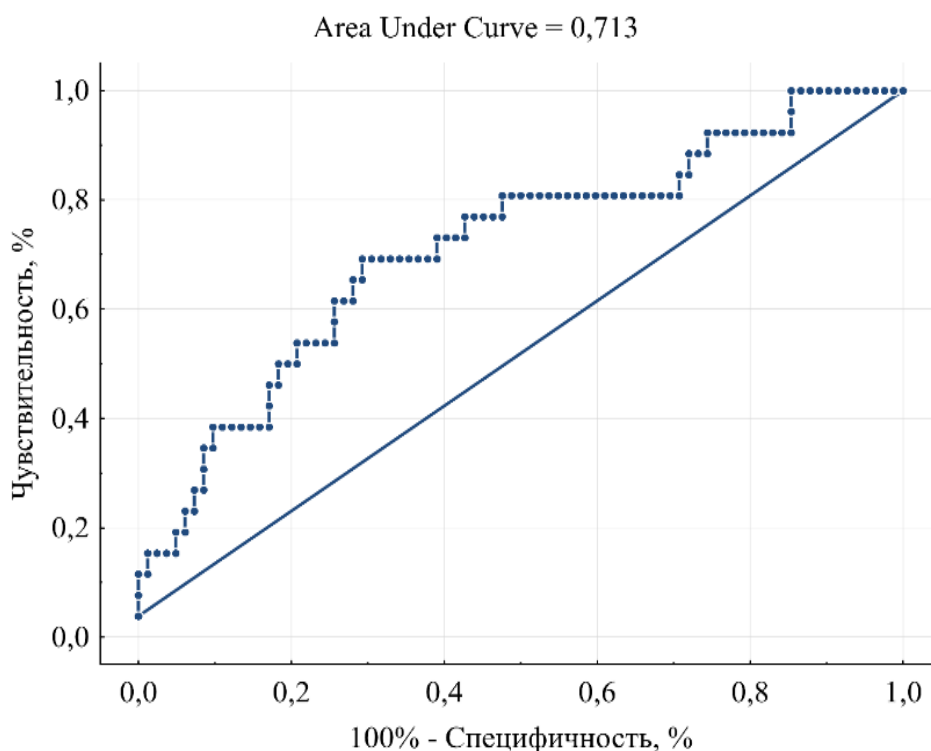


Рисунок 3. Модель прогноза «непопадания» в терапевтический диапазон концентрации препарата апиксабан

Полученная модель позволяет прогнозировать непопадание в терапевтический диапазон с точностью 71,3%. При этом прогноз полностью соответствует фактическим данным (Тест Хосмера-Лемешова  $p=0,476$ ).

Установлено, что возраст снижает вероятность недостижения терапевтического диапазона в среднем на 5,3% на каждое увеличение года ( $p=0,043$ ). Скорость клубочковой фильтрации также ассоциирована с более низкой вероятностью «недостижения» терапевтического диапазона – риск снижается в среднем на 3,1% на каждое увеличение СКФ на 1 мл/мин ( $p=0,022$ ). Наличие анемии увеличивает вероятность «недостижения» терапевтического диапазона в среднем в 3,62 раза ( $p=0,009$ ).

### **Результаты социологической части исследования: исследование мнений врачей в России в области фармакогенетики сердечно-сосудистых заболеваний**

В анкетировании приняли участие 378 врачей из 122 городов РФ, следующих специальностей: терапевтов ( $n=91$ , 24,1 %), врачей общей практики ( $n=76$ , 20,1 %), врачей-клинических фармакологов ( $n=59$ , 15,6 %), врачей-терапевтов участковых ( $n=20$ , 5,3 %), кардиологов ( $n=40$ , 10,5 %), хирургов ( $n=17$ , 4,5 %), сердечно-сосудистых хирургов ( $n=7$ , 1,9 %), врачей клинической лабораторной диагностики ( $n=68$ , 18,0 %). Из них 85 (22,5 %) мужчин и 293 (77,5 %) женщин. Большинство участников были старше 45 лет (54,0%), с опытом работы свыше 10 лет (74,1 %). Число ординаторов и аспирантов Российской медицинской академии непрерывного профессионального медицинского образования (РМАНПО) составило 185 человек. Мужчин было 56 (30,3 %), женщин 129 (69,7 %). Большинство респондентов были младше 30 лет (69,7 %).

Чтобы изучить осведомленность врачей о фармакогенетическом тестировании мы оценивали уровень знаний респондентов по фармакогенетике от 1 до 10 баллов. Было установлено, что врачи более высоко оценивали свои знания по фармакогенетике по сравнению с ординаторами и аспирантами ( $4,46 \pm 2,1$  vs  $3,07 \pm 1,9$   $p = 0,043$ ). Однако уровень знаний все равно оставался низким.

Также респондентам были заданы следующие вопросы: (Q1), влияют ли, генетические особенности пациента на его реакцию на лекарственную терапию с точки зрения эффективности и безопасности; (Q2), укажите Ваш уровень осведомленности и использования такого ресурса, как PharmGKB; (Q4), может ли фармакогенетический подход помочь в выборе лекарственного препарата, применяемого у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; (Q5), может ли фармакогенетическое тестирование помочь в использовании пациентами правильных доз лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; и (Q6), может ли фармакогенетический подход предотвратить тяжелые побочные реакции при применении лекарственных

препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Около 90% респондентов считали, что генетические особенности пациента могут влиять на его реакцию на лекарственную терапию с точки зрения эффективности и безопасности,  $p=0,685$ . При этом уровень осведомленности о широко известной базе знаний по фармакогеномике PharmGKB был выше у практикующих врачей, чем у ординаторов и аспирантов 28,8% против 21,1%,  $p=0,120$ . Более 80% респондентов, как среди практикующих врачей, так и среди ординаторов с аспирантами, также считали, что фармакогенетический подход может помочь в выборе лекарственного препарата, применяемого у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями,  $p=0,380$ . При этом половина опрошенных считали, что такой подход наиболее необходим для пероральных антикоагулянтов (48,7% vs 47,0%,  $p=0,611$ ). Также большинство опрошенных считали, что фармакогенетическое тестирование может помочь в использовании пациентами правильных доз лекарственных препаратов (79,1% vs 78,4%,  $p=0,913$ ), применяемых у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также может предотвратить тяжелые побочные реакции при применении лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (82,5% vs 77,8 %,  $p=0,363$ ). При этом респонденты считали, что это также наиболее актуально именно для предотвращения тяжелых НР прямых оральных антикоагулянтов (42,3% vs 33,0%,  $p=0,363$ ).

Мы оценили готовность медицинских работников применять фармакогенетические тесты для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (рисунок 4).

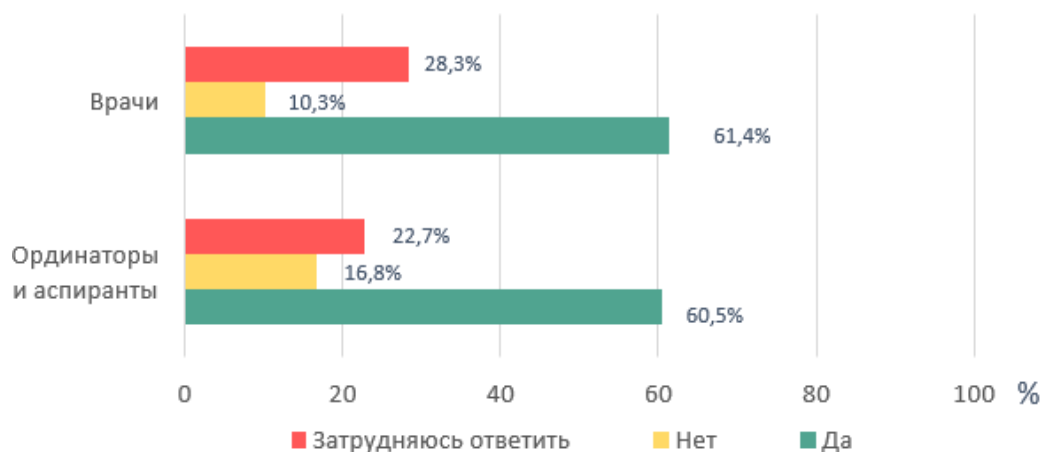


Рисунок 4. Готовность медицинских работников применять фармакогенетические тесты для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Выявлено, что каждый второй респондент готов применять в своей клинической практике фармакогенетическое тестирование для прогнозирования эффективности и

безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (61,4 % vs 60,5 %,  $p=0,060$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированное назначение антикоагулянтной терапии ПОАК является на сегодняшний день актуальной научно-практической задачей, так как антикоагулянты могут вызывать серьезные НР в виде геморрагических осложнений у госпитализированных пациентов. Данное исследование было посвящено совершенствованию лечения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и ТГВ, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном. Полученные результаты могут стать очередным шагом в развитии персонализированного подхода к повышению эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен.

### ВЫВОДЫ

1. Плазменные концентрации апиксабана не укладывались в терапевтический диапазон у 24,1% обследованных пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен. Геморрагические осложнения встречались у 33,3 % пациентов, при этом наиболее часто регистрировалась гематурия (61 %).
2. У пациентов с генотипом СТ *ABCB1* (rs4148738)C>T значение  $C_{min,ss}/D$ , было выше, чем у пациентов с генотипом ТТ ( 6,23 [4;13] vs 5,77 [4;17]  $p=0,018$ ). Не обнаружено влияния носительства полиморфизмов генов *CYP3A4*\*22 (rs35599367, C>T), *CYP3A5*\*3 (rs766746, A>G) и *ABCB1* (rs1045642, C>T) на уровень  $C_{min,ss}/D$ .
3. Носительство гомозиготного генотипа GG варианта *CYP3A5*\*3 (rs766746, A>G) статистически значимо ассоциировалось с более высокой частотой «непопадания» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана по сравнению с генотипом AG (26,5% vs 0,0%  $p=0,042$ ).
4. Уровень  $C_{min,ss}/D$  в группе пациентов, принимавших ингибиторы *CYP3A4*/P-gr, был в 3 раза выше (15,9 vs 5,4 нг/мл/мг  $p=0,001$ ), чем в группе пациентов, не принимающих данные препараты.
5. У пациентов с неадекватным режимом дозирования уровень  $C_{min,ss}/D$  был выше, чем у пациентов с адекватным режимом дозирования (11,4 vs 5,6 нг/мл/мг  $p=0,049$ ).
6. Достоверно значимого влияния как генетических, так и негенетических факторов (пол, возраст, масса тела, режим дозирования и его адекватность, межлекарственные взаимодействия) на риски развития геморрагических осложнений не установлено ( $p>0,05$ ).

7. У носителей генотипа ТТ *ABCB1* (rs1045642) C>T значение ПВ было статистически значимо выше, чем у генотипа СТ (17,0 [40;112] vs 14,9 [35;132]  $p=0,044$ ). Не было обнаружено влияния носительства полиморфных вариантов *CYP3A4*\*22 (rs35599367, C>T), *CYP3A5*\*3 (rs766746, A>G) и *ABCB1* (rs4148738, C>T) на значения АЧТВ и ПВ ( $p>0,05$ ).
8. На основе регрессионного анализа установлено, что факторами риска «непопадания» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана является возраст пациента (ОШ=0,95 ДИ [-0,11; -0,002];  $p=0,043$ ), скорость клубочковой фильтрации (ОШ=0,97 ДИ [-0,051; -0,004];  $p=0,022$ ), наличие анемии (ОШ=3,62 ДИ [0,322; 2,251];  $p=0,009$ ).
9. Установлено, что 61,4% практикующих врачей и 60,5% ординаторов и аспирантов, принимавших участие в социологической части исследования, готовы применять в своей клинической практике фармакогенетическое тестирование для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для врачей терапевтов, врачей кардиологов, врачей неврологов, врачей-клинических фармакологов, врачей общей практики, врачей сердечно-сосудистых хирургов:

1. Рутинное выполнение фармакогенетического тестирования пациентам с ФП и ТГВ по полиморфным вариантам гена *CYP3A4* (\*22, rs35599367), гена *CYP3A5* (\*3, rs776746), гена *ABCB1* (rs4148738 и rs1045642) для прогнозирования индивидуальных изменений значений равновесной остаточной концентрации апиксабана и безопасности антикоагулянтной терапии апиксабаном в настоящее время не рекомендовано.
2. При проведении антикоагулянтной терапии апиксабаном рекомендуется анализировать препараты на предмет потенциально опасных межлекарственных взаимодействий (например, совместное назначение ингибиторов *CYP3A4*/P-*gp*), так как это может являться значимым фактором риска развития нежелательных реакций. При возможности необходимо либо скорректировать лекарственную терапию, либо рассмотреть возможность проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Требуются дальнейшие исследования для изучения фармакогенетических особенностей пациентов для разработки персонализированного подхода к назначению

антикоагулянтной терапии с возможной перспективой создания системы поддержки принятия решения при назначении ПОАК.

Кроме того, в клинических рекомендациях и стандартах необходимо предусмотреть проведение фармакогенетических тестов, что позволит осуществить персонализированный подход к лечению пациентов с ФП и ТГВ.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Публикации, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК (К1) и включенных в международную базу SCOPUS**

1. **Федина, Л.В.** Влияние носительства гена ABCB1 и межлекарственных взаимодействий на фармакокинетику апиксабана и ривароксабана и клинические исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен/ **Л.В. Федина**, И.Н. Сычев, Т.Д. Растворова, Е.В. Стригункова, А.А. Качанова, Ж.А. Созаева, П.О. Бочков, А.В. Варданян, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – № 6. – С. 624–629.
2. **Федина, Л.В.** Влияние полиморфизмов генов CYP3A4/5, ABCB1 на остаточную равновесную концентрацию апиксабана и развитие кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен/ **Л.В. Федина**, И.Н. Сычев, К.Б. Мирзаев, А.В. Варданян, С.В. Глаголев, А.А. Качанова, П.О. Бочков, Р.В. Шевченко, С.Н. Тучкова, И.В. Сычев, Ш.П. Абдуллаев, Д.А. Сычев// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – № 1. – С. 19–26.

### **Публикации в рецензируемых научных изданиях, включенных в международную базу SCOPUS**

3. **Федина, Л.В.** Влияние полиморфизмов генов CYP3A4\*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5\*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на антикоагулянтное действие апиксабана: результаты пилотного исследования/ И.Н.Сычев, **Л.В. Федина**, А.С. Осипов, И.И. Темирбулатов, О.Ю. Татарой, Ж.А. Созаева, К.А. Акмалова, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, А.А. Качанова, Е.А. Гришина, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев// Медицинский совет. –2021. – № 4. – С. 41–46.
4. **Fedina, L.** A survey of physician opinions in Russia in the field of pharmacogenetics of cardiovascular disease/ **L. Fedina**, D. Sychev, M. Poptsova, D. Zateyshchikov, K. Mirzaev, E. Tsimbal, I. Sychev, T. Rastvorova// Pharmacogenomics. – 2022. – № 15. – P. 847–85.
5. Антикоагулянтная терапия апиксабаном на основе фармакогенетического подхода: курс на безопасность/ **Л.В. Федина**, И.Н. Сычев, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев// Медицинский совет. – 2023. – № 6. – С. 171–177.

6. **Fedina, L.** The impact of *ABCB1*, *CYP3A4* and *CYP3A5* gene polymorphisms on apixaban trough concentration and bleeding risk in patients with atrial fibrillation/ **L. Fedina**, A. Skripka, P. Krupenin, O. Kozhanova, A. Kudryavtseva, K. Akmalova, P. Bochkov, A. Sokolova, D. Napalkov, D. Sychev// Drug Metabolism and Personalized Therapy. – 2024. – P. 1–9.

#### **Основные работы, опубликованные в других изданиях**

7. **Федина, Л.В.** Влияние негенетических факторов на остаточную равновесную концентрацию апиксабана и развитие геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен/ **Л.В. Федина**, Д.А. Сычев// Всероссийский конгресс по непрерывному профессиональному медицинскому образованию работников здравоохранения «ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии»: сборник тезисов. Москва. –2023. – С. 168–169.

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ**

$C_{min,ss}/D$  — остаточная концентрация, скорректированная относительно суточной дозы  
 $C_{min,ss}$  — минимальная концентрация в плазме крови  
 $CrCl$  — Клиренс креатинина  
 $MAI$  — модифицированный индекс рациональности применения лекарственных средств  
 $ISTH$  — Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза  
 $P-gp$  — Р-гликопротеин  
 $ABK$  — Антагонисты витамина К  
 $AЧТВ$  — активированное частичное тромбопластиновое время  
 $ВТЭ$  – венозная тромбоэмболия  
 $ВЭЖХ$   $МС/МС$  – высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрической детекцией  
 $ДИ$  — доверительный интервал  
 $ИБС$  — ишемическая болезнь сердца  
 $ИМТ$  – индекс массы тела  
 $КК$  — клиренс креатинина  
 $ЛС$  – лекарственное средство  
 $МНО$  – международное нормализованное отношение  
 $НПВС$  - нестероидные противовоспалительные препараты  
 $НР$  – нежелательная реакция  
 $ОНМК$  – острое нарушение мозгового кровообращения  
 $ОШ$  — отношения шансов  
 $ПОАК$  — прямые оральные антикоагулянты  
 $ПЦР$  – полимеразная цепная реакция  
 $ПВ$  – протромбиновое время  
 $ПТС$  – посттромбофлебитический синдром  
 $СКФ$  — скорость клубочковой фильтрации  
 $ТГВ$  – тромбоз глубоких вен  
 $ТИА$  — транзиторная ишемическая атака  
 $ТЭЛА$  – тромбоэмболия легочной артерии  
 $ФП$  – фибрилляция предсердий  
 $ХСН$  – хроническая сердечная недостаточность