

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Федина Людмила Владимировна

**Прогнозирование индивидуальных особенностей фармакокинетики
апиксабана: фармакогенетический подход**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор, академик РАН
Сычев Дмитрий Алексеевич

Москва — 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРЯМЫМИ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ: ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1. Эволюция антикоагулянтной терапии: фокус на прямые пероральные антикоагулянты	17
1.2 Эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с варфарином	20
1.3 Влияние плазменных концентраций ПОАК на лекарственный ответ	22
1.4. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики ПОАК	24
1.5. Негенетические факторы, влияющие на фармакологический ответ на ПОАК	28
1.6. Генетические особенности пациента, как фактор, влияющий на фармакологический ответ ПОАК.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	42
2.1. Общая информация об исследовании	42
2.2. Дизайн исследования	43
2.3 Лабораторные методы исследования	46
2.4. Клинические методы исследования	49
2.5 Социологический метод исследования (анкетирование)	50
2.6 Методы статистической обработки	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АПИКСАБАНА НА ОСНОВЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДХОДА. РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52

3.1 Характеристика пациентов, участвующих в клинической части исследования	52
3.2 Фармакогенетическое тестирование пациентов с ФП и ТГВ	56
3.3 Изучение частоты отклонения плазменных концентраций апиксабана за пределы терапевтического диапазона у пациентов с ФП и ТГВ	57
3.4 Частота и структура геморрагических осложнений при применении апиксабана у пациентов с ФП и ТГВ	58
3.5 Изучение влияния генетических и негенетических факторов на уровень равновесной остаточной концентрации апиксабана в плазме	62
3.6 Изучение влияния генетических и негенетических факторов на «попадание» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана	67
3.7 Изучение влияния носительства полиморфных вариантов генов <i>CYP3A4</i> , <i>CYP3A5</i> и <i>ABCB1</i> на риски развития геморрагических осложнений	70
3.8 Изучение влияния негенетических факторов на риски развития геморрагических осложнений	71
3.9 Изучение влияния полиморфизмов генов <i>CYP3A4</i> , <i>CYP3A5</i> , <i>ABCB1</i> на значения АЧТВ и ПВ	73
3.10 Факторы риска развития кровотечений и «непопадания» в терапевтический диапазон концентраций апиксабана у пациентов с неклапанной ФП и ТГВ ..	74
3.11 Результаты социологической части исследования: исследование мнений врачей в России в области фармакогенетики сердечно-сосудистых заболеваний	79
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	103
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	104

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	105
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Анкета для социологической части исследования: исследование мнений врачей в РФ в области генетических исследований в кардиологии.	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

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% [1, 2]. Также расходы на здравоохранение, связанные с лечением ФП и ее осложнений являются довольно значительными, например, в США в год расходуется 28 миллионов долларов [3]. 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 [4]. Кроме того, ФП связана с увеличением риска ишемического инсульта в пять раз [5].

До недавнего времени антагонисты витамина К (АВК), были одними из наиболее доступных и популярных пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений [6]. Варфарин доступен для пациентов во всем мире с 1954 года (70 лет). Но не смотря на свою эффективность, капризный характер лекарственного ответа на варфарин, оставался проблемой. Это и множество лекарственных и пищевых взаимодействий, влияющих на вариабельность ответа, необходимость динамического наблюдения за международным нормализованным отношением (МНО) и риск развития кровотечений. Поэтому в течении долгого времени продолжались клинические исследования для поиска идеального перорального антикоагулянта [6]. Спустя время попытки поиска были оправданы и на рынке появились 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 [7].

ПОАК имеют ряд преимуществ перед варфарином, включая более предсказуемые фармакокинетическую и фармакодинамику, меньшее количество взаимодействий с пищей и лекарствами, отсутствие требований к постоянному лабораторному мониторингу и меньший риск крупных кровотечений [8].

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 [9]. 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) [10]. Среди пациентов, прошедших лечение, примерно у 20-50% после ТГВ развивается посттромбофлебитический синдром (ПТС), а у 3% хроническая легочная гипертензия после тромбоэмболии легочной артерии [11]. 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. [12].

Но несмотря на свои преимущества, примерно у 2–3,5% пациентов, получающих ПОАК, ежегодно возникают сильные кровотечения. Многим из этих пациентов требуется госпитализация [7].

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 [13]. Кроме того, он имеет несколько путей элиминации, включая метаболизм в печени, почечную экскрецию, желчевыделение и прямое выделение в кишечник [14]. Также, апиксабан является субстратом

специального трансмембранного белка Р-гликопротеина (Р-gr). 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 [15]. Межиндивидуальная и внутрииндивидуальная вариабельность апиксабана может составлять около 20 и 30% соответственно [15]. 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 метаболитаторов 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 [16].

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 проблемы

На данный момент доказано, что прямые оральные антикоагулянты, в том числе и апиксабан являются высокоэффективными средствами лечения и профилактики тромботических осложнений [8]. 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 [17]. 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 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 [18].

Различия в химической структуре ПОАК приводят к различиям в их фармакокинетики. 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 [19]. В другом исследовании на азиатской популяции было установлено, что полиморфизмы генов *ABCG2* и *CYP3A5**3, а также функция почек влияли на плазменные концентрации апиксабана [20]. 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) [21].

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 метаболизатора препарата CYP3A4 и белка-переносчика Р-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 диссертационного 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 (MAI). 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 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

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРЯМЫМИ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ: ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эволюция антикоагулянтной терапии: фокус на прямые пероральные антикоагулянты

Тромбоэмболические заболевания и осложнения по-прежнему в настоящее время остаются наиболее частой причиной смертности и инвалидности во всем мире (особенно в странах с высоким и средним уровнем дохода, а также в странах с развивающейся экономикой), ведь в среднем частота тромбоэмболических осложнений составляет около 108 на 100 000 человеко-лет [22]. Например, в такой европейской стране, как Италия, с общим населением около 60 миллионов человек, по меньшей мере, 350 000 человек ежегодно умирают из-за ишемического инсульта или ВТЭ. Бремя этих заболеваний также увеличивается и в странах с низким уровнем дохода, как показывают демографические исследования INTERHEART и INTERSTROKE [23, 24]. Поэтому важной целью становится первичная профилактика. Безусловно она должна быть направлена на изменение многих модифицированных факторов риска. Самые важные из них - это ожирение (часто связанное с неправильным питанием), недостаточная физическая активность, курение и употребление алкоголя. Однако, несмотря на успехи различных профилактических мероприятий, направленных на модификацию в первую очередь образа жизни, у множества людей во всем мире могут развиваться тромбоэмболические осложнения. Поэтому применение антикоагулянтов для профилактики и лечения жизненно необходимо, так как из множества механизмов именно гиперкоагуляция играет важное значение в тромбообразовании [25]. На рисунке 1 представлены механизмы действия различных антикоагулянтов.

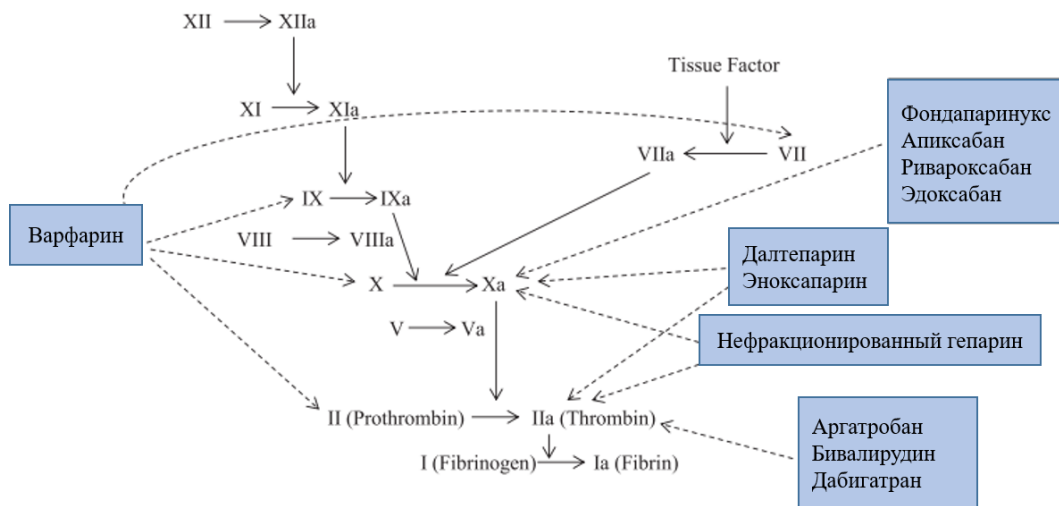


Рисунок 1. Механизм взаимодействия факторов свертывания с соответствующими активными ферментами (сплошные линии) и препаратами, ингибирующими ферментативную активность (прерывистые линии).

Эффективные антикоагулянты, такие как гепарины (нефракционированный гепарин - НФГ и низкомолекулярные гепарины- НМГ) и антагонисты витамина К, доступны уже много лет, но у них есть некоторые ограничения, а также существует ряд неудовлетворенных клинических потребностей [26, 27].

НФГ доступен для клиницистов уже почти столетие, этот экстрактивный препарат животного происхождения был открыт в 1916 году Джейм Маклином в больнице Джона Хопкинса в Балтиморе. В 1940 году Карл Пауль Линк обнаружил кумарин как вещество, содержащееся в сене донника, которое убивает крупный рогатый скот в результате развития кровотечения [28]. Эволюция НФГ в сторону химически фракционированных низкомолекулярных гепаринов (НМГ), а затем в сторону синтеза фондапаринукса, который содержит базовую пентасахаридную антикоагулянтную структуру, общую как для НФГ, так и для НМГ, произошла в 1980-х и в конце 1990-х годов [28]. В конечном счете НФГ и НМГ имели долгую историю терапевтического успеха. Они уменьшали примерно на 60% венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) у пациентов, которым проводилось эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, а также у пациентов, имеющих высокий риск тромбоэмболических осложнений (пациенты с сердечной

недостаточностью, острыми воспалительными заболеваниями или длительной иммобилизацией в постели) [22]. Самыми главными плюсами применения в клинической практике НМГ перед НФГ являются довольно высокая биодоступность и более длительный период полувыведения. Это позволяет вводить препарат один раз в день и устраняет необходимость проведения лабораторного мониторинга. Кроме того, НМГ имеют меньшее связывание с тромбоцитарным фактором 4 и костными клетками. Это в конечном итоге приводит к снижению риска развития тромбоцитопении и остеопороза. Общим ограничением для НФГ, НМГ и фондапаринукса, является необходимость введения антикоагулянта парентерально, что делает применение гепаринов сложным особенно на амбулаторном этапе лечения [29]. Это ограничение не характерно для антагонистов витамина К, таких как варфарин.

Варфарин был одним из первых антикоагулянтов, принимаемых пациентами внутрь [30]. Известно, что варфарин снижает риск тромбоэмболических осложнений, но имеет узкий терапевтический диапазон, множественные лекарственные и пищевые взаимодействия и требует частого контроля крови на МНО [31]. Даже при оптимальном соблюдении режима пациенты, принимающие варфарин, находятся в пределах терапевтического диапазона (МНО от 2 до 3 для неклапанной фибрилляции предсердий) только в 55-66% случаев [32]. Ограничения в использовании варфарина привели к поиску новых пероральных антикоагулянтов, которые были бы безопасными и эффективными альтернативами варфарину [33].

Первой альтернативой варфарину в начале XX века стал ксимелагатран. Он напрямую мог ингибировать тромбин, но так и не смог получить одобрения Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) из-за повышенного риска гепатотоксичности (у 9,6 % участников исследования уровень аланинаминотрансферазы превышал нормальный уровень в 3 раза) [34]. Однако это многообещающее направление исследований привело к появлению прямых пероральных антикоагулянтов, включая дабигатран (2010 г.), ривароксабан (2011 г.), апиксабан (2012 г.) и эдоксабан (2015 г.) [35]. ПОАК

имеют ряд преимуществ перед варфарином, включая фиксированную дозировку, предсказуемые фармакокинетические и фармакодинамические свойства, меньшее количество взаимодействий с пищей и лекарствами, отсутствие требований к лабораторному мониторингу, равную или более высокую эффективность и меньший риск крупных кровотечений, особенно внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) [36]. Ожидается, что использование ПОАК будет увеличиваться по мере старения населения и роста распространенности таких состояний, как ФП, инсульт и ВТЭ. Хотя варфарин остается наиболее часто назначаемым пероральным антикоагулянтом, объемы его назначения сократились более чем на 50% (с примерно 30 миллионов рецептов в 2011 году до 14,6 миллионов рецептов в 2019 году) [8]. Эта тенденция во многом обусловлена увеличением количества назначений ривароксана (8,7 миллионов рецептов в 2019 году) и апиксана (14 миллионов рецептов в 2019 году) и, как ожидается данная тенденция продолжится в будущем [37].

1.2 Эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с варфарином

Достоверно установлено, что ПОАК обладают одинаковыми профилем эффективности и безопасности по сравнению с варфарином. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), где ученые изучали эффективность антикоагулянтной терапии ПОАК у пациентов с ФП, за первичную конечную точку принимали наступление инсульта и развитие эмболии. Первичной конечной точкой безопасности было большое кровотечение (критерии Международного общества тромбозов и гемостаза) или большое кровотечение плюс небольшое клинически значимое кровотечение в исследовании ROCKET [32, 38–41]. Конечной точкой эффективности в РКИ у пациентов с ВТЭ являлся рецидив ВТЭ или связанная с ним смерть, тогда как первичная конечная точка безопасности определялась как большое кровотечение или большое кровотечение плюс небольшое клинически значимое кровотечение в исследованиях EINSTEIN и HOKUSAI [42–45].

В РКИ, где ПОАК сравнивались с варфарином у пациентов с неклапанной ФП, ПОАК продемонстрировали более низкие относительные риски развития системной эмболии, что указывало на хорошую эффективность данной группы препаратов [32, 38–40]. Для дабигатрана эта цифра составляла 34 %, для ривароксабана, апиксабана и эдоксабана 21 % [32, 38–40]. Что касается безопасности, то по сравнению с варфарином частота крупных кровотечений была ниже на 20 %, 31 % и 20-53% для дабигатрана, апиксабана и эдоксабана соответственно. Очевидным преимуществом ПОАК стало снижение риска внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) по сравнению с варфарином [32, 38–40].

В исследованиях, где сравнивались ПОАК и варфарин у пациентов с ВТЭ, ПОАК не уступали варфарину (дабигатран и эдоксабан) или антагонисту витамина К плюс эноксапарин (ривароксабан и апиксабан) по установленным конечным точкам рецидива ВТЭ или связанной с ним смерти. Риск больших кровотечений или небольших клинически значимых кровотечений был сходным между дабигатраном и варфарином, а также между ривароксабаном и антагонистом витамина К плюс эноксапарином. Значительно ниже риск больших кровотечений и ВЧК по сравнению с варфарином был у апиксабана и составлял 69% и 50 % соответственно. У эдоксабана риски снижения больших кровотечений был не таким впечатляющим как у апиксабана [42–45] . Результаты РКИ у пациентов с ВТЭ и ФП были основаны на популяциях преимущественно европейского или азиатского происхождения.

Мета-анализ, проведенный Gómez-Outes A. с соавт. сравнивающий ПОАК с варфарином, показал, что ПОАК так же эффективны как и варфарин в отношении профилактики рецидивов ВТЭ (ОР 0,91; 95% ДИ от 0,79 до 1,06). Также риск развития большого кровотечения был на 38% ниже при приеме ПОАК (ОР 0,62 при 95% ДИ от 0,45 до 0,85) [46]. Другой мета-анализ, включавший 34 когортных исследования и более 2 миллионов пациентов с неклапанной ФП, преимущественно европейского или азиатского происхождения, подтвердил эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с варфарином. ПОАК снижали риск инсульта на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,49–0,87; $p < 0,01$), риск смертности на 29%

(ОР 0,71; 95% ДИ 0,63–0,81; $p < 0,01$), большого кровотечения на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,54–0,86; $p < 0,01$) и ВЧК на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ 0,42–0,70; $p < 0,01$). Однако ПОАК не снижали риск желудочно-кишечных кровотечений (ОР 0,79; 95% ДИ от 0,58 до 1,06; $p = 0,12$) [47]. Мета-анализ, проведенный отечественными учеными в 2016 году с целью оценки эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с ВТЭ, включающий 5 РКИ, так же показал, что ПОАК не уступают по эффективности по сравнению с варфарином, при этом являются более безопасными препаратами [48]. Неудивительно, что ПОАК постепенно заняли глобальную нишу в мире антикоагулянтной терапии.

Geller *et al.* с соавт. оценили количество посещений отделений неотложной помощи, связанных с приемом антикоагулянтов, с использованием Национальной системы электронного наблюдения за травмами – совместного наблюдения за нежелательными явлениями, связанными с приемом лекарств. Они обнаружили, что процент всех обращений в отделения неотложной помощи по поводу кровотечений из-за приема ПОАК, увеличился с 2,3% в 2011 году до 37,9% в 2017 году [17].

1.3 Влияние плазменных концентраций ПОАК на лекарственный ответ

Выбор дозы ПОАК осуществляется согласно показаниям после дополнительной коррекции с учетом таких факторов, как возраст, функция почек, масса тела и межлекарственных взаимодействий. Было показано, что эти факторы могут способствовать вариабельности плазменных концентраций ПОАК. Учитывая потенциальные тромбоэмболические и геморрагические последствия, связанные с изменением ответа на ПОАК, понимание взаимосвязи между дозой, концентрацией в плазме и терапевтическим ответом необходимо для правильного выбора и коррекции дозы ПОАК.

Как для дабигатрана, так и для эдоксабана низкие уровни минимальной равновесной плазменной концентрации были связаны с увеличением частоты развития ишемического инсульта, тогда как площадь апиксабана под кривой (AUC)

не влияла на риск развития инсульта. И наоборот, повышенные минимальные равновесные плазменные концентрации дабигатрана, эдоксабана и апиксабана и удлинение протромбинового времени у пациентов, получавших ривароксабан, были связаны с повышенным риском развития кровотечений. Однако существует значительная вариабельность измеренных плазменных концентраций, что ограничивает полезность мониторинга уровня ПОАК. Было показано, что средние пиковые и минимальные уровни концентраций могут варьироваться от 2–5 раз (дабигатран, апиксабан) до 10–20 раз (ривароксабан, эдоксабан) [18].

Для дабигатрана обширное моделирование данных исследования RE-LY установило, что стратегия титрования, основанная на проведении терапевтического лекарственного мониторинга, приводит к более безопасной и эффективной антикоагулянтной терапии. Пациенты получали стандартную дозу дабигатрана в течение 7 дней. После этого дозы титровали на основе измерения $C_{min,ss}$. Если минимальная равновесная концентрация соответствовала нормальному диапазону концентраций (<90 нг/мл) терапия не менялась. При более высоких концентрациях, дозу дабигатрана снижали. По сравнению со стандартным дозированием, титрование дозы согласно, измеренной плазменной концентрации, приводило к повышению безопасности антикоагулянтной терапии - значительно снижался риск развития больших кровотечений (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97) при равной эффективности [8]. Тем не менее терапевтический лекарственный мониторинг ПОАК обычно не проводится в клинической практике из-за вариабельности плазменных концентраций и отсутствием стандартизированных терапевтических диапазонов [49]. В настоящее время Американская кардиологическая ассоциация полагает, что мониторинг уровня плазменных концентраций ПОАК может быть полезен у ограниченного круга пациентов. Например, это могут быть пациенты с наличием ожирения (риски снижения плазменных концентраций), пациенты с наличием серьезных межлекарственных взаимодействий, с нарушением функции почек (особенно пациенты на диализе), а также для подтверждения приверженности к лечению [50]. Хотя персонализированный подход, основанный на измерении плазменных

концентраций ПОАК, может улучшить клинические исходы у пациентов с ФП и ТГВ, необходимы дальнейшие исследования для оценки целесообразности данного подхода и выявления причин вариабельности плазменных концентраций.

1.4. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики ПОАК

Для обеспечения эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии важно понимать особенности фармакокинетики и фармакодинамики ПОАК [51]. Дабигатран (K_i - 4,5 нмоль/л) оказывает свой терапевтический эффект путем ингибирования тромбина (фактора IIa), тогда как ривароксабан, аписабан и эдоксабан оказывают свое действие путем ингибирования фактора Ха [52]. Интересным может быть то, что аписабан сильнее ингибирует Ха фактора по сравнению с ривароксабаном [52]. Таким образом ПОАК останавливает образование фибрина из фибриногена, и дальнейшее формирование тромба прекращается [52].

Существует ряд важных и клинически значимых различий в фармакокинетических профилях каждого из ПОАК, которые обсуждаются ниже.

Аписабан в основном всасывается в верхних отделах тонкого кишечника. При этом по мере продвижения по ЖКТ, всасывание снижается [53]. Биодоступность аписабана составляет примерно 50%, при этом пища не влияет на биодоступность каким-либо клинически значимым образом [54]. Таким образом, аписабан можно принимать независимо от приема пищи [55]. Максимальная плазменная концентрация аписабана достигается через 2,5–4 часа [56]. Дробление и растворение таблеток аписабана для введения пациентам через назогастральный зонд, по-видимому, не изменяет биодоступность [57]. Объем распределения аписабана в фармакокинетических исследованиях составлял около 21 л. [54]. Связывание аписабана с белками плазмы составляет примерно 87%, что указывает на ограниченный потенциал взаимодействия в результате вытеснения из белков плазмы [58]. Аписабан метаболизируется путем О-деметиляции, гидроксирования и сульфатирования и в первую очередь опосредуется

ферментами цитохрома P450 CYP3A4 и CYP3A5, хотя другие [59]. Другие изоферменты включая CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2, также могут принимать участие в метаболизме препарата [58]. Апиксабан также является субстратом для P-гр – мембранного белка-транспортера [60]. Наличие легкой или умеренной печеночной недостаточности практически не влияет на фармакокинетику апиксабана, а связывание с белками плазмы аналогично наблюдаемому у здоровых людей [61]. Другие особенности фармакокинетики апиксабана представлены на рисунке 2 [61].

Ривароксабан всасывается в желудке [62]. Биодоступность ривароксабана составляет примерно 80–100%, при этом $C_{max,ss}$ достигается через 2–4 часа после перорального приема [63]. При приеме ривароксабана натощак, скорость всасывания и биодоступность падают до 66, поэтому ривароксабан рекомендовано принимать совместно с пищей [64]. Объем распределения ривароксабана составляет примерно 55 [63]. Связывание ривароксабана с белками является высоким (примерно 95%), причем в основном он связывается с альбумином [63]. Ривароксабан подвергается метаболизму ферментами цитохрома P450 CYP3A4 и CYP2J2, а также гидролизу, не связанному с цитохромами, также ривароксабан является субстратом P-гр [65]. Наличие легкой печеночной недостаточности оказывает незначительное влияние на фармакокинетику ривароксабана [66]. При этом у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью $C_{max,ss}$ и экспозиция увеличиваются в 1,27 и 2,27 раза соответственно, а выведение ривароксабана замедляется [67]. Это указывает на то, что печень играет важную роль в клиренсе ривароксабана. При наличии умеренной печеночной недостаточности ингибирование фактора Ха ривароксабаном значительно выше, чем у здоровых людей, что приводит к большему удлинению протромбинового времени [67]. Следовательно, ривароксабан противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) [66]. Примерно 36% препарата выводится с мочой в неизмененном виде, а еще 30% выводится этим путем в виде метаболитов [65]. Ривароксабан имеет клиренс примерно 10 л/час и период полувыведения 11–13 часов [63]. Увеличение концентрации ривароксабана

на 44%, 52%, 64% и 56% наблюдалось у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью и терминальной стадией почечной недостаточности соответственно [68].

Дабигатран является пролекарством и требует превращения в фармакологически активную форму *in vivo* [69]. В первую очередь он всасывается в желудке и тонком кишечнике, где кислая среда способствует растворению и всасыванию [70]. Пероральная биодоступность дабигатрана этексилата низкая и составляет около 6%, но после всасывания он быстро превращается в активную форму под действием неспецифических ферментов эстераз (преимущественно карбоксиэстеразы-1 и в меньшей степени карбоксиэстеразы-2). После перорального приема Стах,ss достигается примерно через 1,5 часа [70]. В отличие от других ПОАК, капсулы дабигатрана не следует измельчать для энтерального введения, так как биодоступность может увеличиться на 75% после однократного приема. Объем распределения дабигатрана составляет примерно 60–70 л, что указывает на умеренное распределение препарата в тканях и позволяет предположить, что чрезмерная масса тела потенциально может влиять на фармакокинетику препарата [70]. Связывание дабигатрана с белками плазмы составляет примерно 35% [70]. Дабигатран не является субстратом для ферментов цитохрома P450 и, следовательно, не метаболизируется этим семейством изоферментов [71]. В целом печеночный метаболизм играет лишь незначительную роль в клиренсе дабигатрана, составляя примерно 20%, при этом большая часть абсорбированной дозы подлежит почечному клиренсу [69]. Так же как и все ПОАК, дабигатран является субстратом P-gp [70]. Наличие умеренной печеночной недостаточности, по-видимому, не оказывает существенного влияния на фармакокинетику или фармакодинамику дабигатрана. Дабигатран в значительной степени выводится почками (примерно 80%). Остальные 20% подвергаются печеночной глюкуронизации. С учетом этого концентрации дабигатрана в плазме могут повышаться у пациентов с нарушениями функции почек [70].

Эдоксабан в основном всасывается в тонком кишечнике [72]. Биодоступность эдоксабана составляет 60%. Максимальная концентрация в плазме достигается

через 1–2 часа после перорального приема [73]. Прием пищи не оказывает влияние на биодоступность эдоксабана [74]. Эдоксабан имеет самый большой объем распределения из всех ПОАК и составляет 107 литров [75]. Связывание эдоксабана с белками плазмы составляет примерно 55% [76]. Метаболизм эдоксабана связан с гидролизом, опосредованным ферментом CES-1. Ферменты цитохрома P450 CYP3A4 и CYP3A5 также принимают участие в метаболизме эдоксабана [76]. Кроме того эдоксабан является субстратом P-gp [77]. Выведение эдоксабана в основном осуществляется с помощью почек (50 %). Общий плазменный клиренс составляет 22 л/ч, а период полувыведения составляет от 10 до 14 часов [76].

Сравнительная характеристика препаратов представлена на рисунке 2.

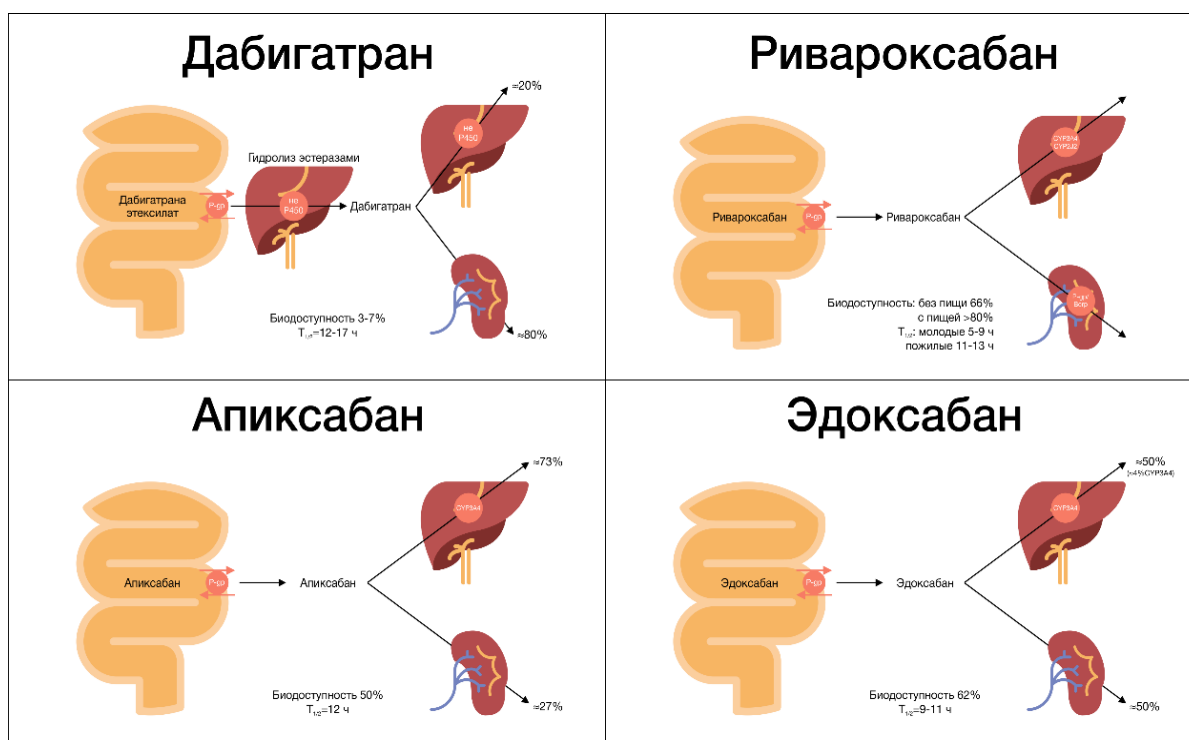


Рисунок 2. Сравнительная характеристика ПОАК (адаптировано из Чуев Н. и др, 2018)

Все ПОАК имеют быстрое начало действия и более короткое время достижения максимального эффекта, поэтому не требуют переходной терапии. В отличие от ПОАК, терапевтический эффект варфарина отсрочен (24 часа), а максимальный эффект достигается только через 3–4 дня, и может потребоваться

назначение гепарина до достижения терапевтического МНО. Более короткий период полувыведения ПОАК по сравнению с варфарином (20–60 часов) облегчает подготовку к серьезным оперативным вмешательствам. В то время как простые процедуры не требуют прерывания антикоагулянтной терапии ПОАК, процедуры с высоким риском кровотечения могут потребовать прекращения приема ПОАК на 48 часов [78]. В экстренных ситуациях (например, опасное для жизни кровотечение), доступны антидоты для наиболее часто назначаемых ПОАК. Андексанет альфа одобрен в 2018 году и представляет собой белок-ловушку фактора Ха, используемый для нейтрализации ривароксабана, апиксабана и эдоксабана. Кроме того, в 2015 был одобрен идаруцизума, представляющий собой фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, показанный для нейтрализации дабигатрана [79].

1.5. Негенетические факторы, влияющие на фармакологический ответ на ПОАК

Нет сомнений в том, что фармакологический ответ на ПОАК у пациентов может зависеть от различных факторов [80].

Возраст. Ожидается, что количество пожилого населения (65 лет и старше) в мире удвоится к 2060 году. У пожилых людей более высокая частота сопутствующих хронических заболеваний, включая ФП, которая требует проведения антикоагулянтной терапии [81]. Пожилые пациенты получают множество лекарственных препаратов, с учетом сопутствующей хронической патологии, что ведет к широкому распространению такого явления, как полипрагмазия. Соответственно это приводит к большому количеству межлекарственных взаимодействий и побочным реакциям на лекарства [82]. Хотя ПОАК имеют меньше взаимодействий, чем варфарин, кровотечения, связанные с назначением ПОАК, остаются серьезной проблемой у пожилых людей. В 2017 году кровотечения, связанные с ПОАК, составили 11,8% всех посещений отделений неотложной помощи, связанных с побочными эффектами приема лекарств среди

пациентов ≥ 65 лет, тогда как варфарин составил 18,6% [17]. У пожилых людей наблюдалась вариабельность плазменных концентраций ПОАК. Снижение мышечной массы было связано с повышением максимальных и минимальных концентраций апиксабана и ривароксабана у пациентов в возрасте ≥ 65 лет [83]. Похожим образом, преобладание высоких концентраций дабигатрана, ривароксабана и апиксабана чаще встречалось среди пожилых пациентов (38,2% в возрасте ≥ 75 лет vs 17,9% в возрасте 65-75 лет, $p=0,041$). У пациентов, принимавших апиксабан, вероятность достижения терапевтического диапазона плазменных концентраций была выше (82,9%), чем у пациентов, принимавших ривароксабан (44,3%) или дабигатран (64,3%) [84].

В исследовании RE-LY было показано, что возраст являлся наиболее важной ковариантой, влияющей на уровни плазменных концентраций дабигатрана: у пациентов старше 75 лет минимальная равновесная концентрация дабигатрана на 68% была выше, чем у пациентов моложе 65 лет. Также была обнаружена сильная корреляция между возрастом и снижением функции почек [85]. Также при оценке предикторов высоких минимальных равновесных концентраций апиксабана (≥ 86 нг/дл) у пациентов, получавших низкие дозы апиксабана, возраст ≥ 85 лет был связан с более высокими уровнями концентраций [86].

Помимо клинических испытаний, дополнительные исследования выявили различия в клинических исходах, связанных с применением ПОАК, у пожилых людей. Šinigoj *et al.* с соавт. оценивали безопасность дабигатрана, ривароксабана или апиксабана у пациентов с ФП старше 65 лет. Ученые показали, что если возраст пациента составлял более 85 лет, риски большого кровотечения и ВЧК увеличивались в 2,5 и 5 раз [87]. Эти данные подтвердил последующий мета-анализ [88].

Польза антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов перевешивает риски развития геморрагических осложнений. При этом для пожилых пациентов (возраст старше 75 лет) апиксабан имеет лучший профиль эффективности и безопасности, по сравнению с другими ПОАК, так как его концентрации в плазме менее вариабельны [89]. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для

определения оптимального терапевтического диапазона плазменных концентраций ПОАК и их связи с клиническими исходами у этой популяции пациентов.

Вес. Пациенты с ожирением имеют более высокий риск развития ФП и ВТЭ, а это является основными показаниями к назначению ПОАК. Несмотря на потенциальную вариабельность фармакокинетических параметров, коррекция дозы ПОАК исключительно на основании индекса массы тела (ИМТ) не рекомендуется. В одном из исследований, увеличение массы тела было связано с более низкими минимальными равновесными концентрациями дабигатрана. Однако, этот результат мог быть связан с гиперфилтрацией, наблюдаемой у пациентов с ожирением [90]. В исследование, которое было проведено для оценки влияния экстремальной массы тела на фармакокинетику ривароксабана, было включено 48 здоровых мужчин и женщин. Было выявлено, что $C_{max,ss}$ ривароксабана никак не менялась у пациентов с массой тела выше 120 кг. Однако, $C_{max,ss}$ увеличивалась на 24% у пациентов с массой тела менее 50 кг, что привело к небольшому (15%) удлинению протромбинового времени. При этом это увеличение не считалось клинически значимым [91]. Аналогичное исследование было проведено и для апиксабана. В исследование было включено 54 здоровых человека и поделились на 3 группы (группа с низкой массой тела <50 кг, группа с высокой массой тела ≥ 120 кг и контрольная группа). Плазменные концентрации апиксабана были на 20% ниже у пациентов с высокой массой тела (≥ 120 кг) и на 30% выше у пациентов с низкой массой тела (≤ 50 кг). Вероятно, в данном случае коррекция дозы апиксабана не требуется, однако необходима осторожность при наличии дополнительных факторов (таких как тяжелая почечная недостаточность), которые могут увеличить антикоагулянтное действие апиксабана [92]. Кроме того, пациенты с ожирением, получавшие стандартные дозы апиксабана или ривароксабана по поводу ВТЭ или ФП, достигали терапевтического ингибирования фактора Ха [93]. Недавний ретроспективный анализ клинических исходов показал, что риск инсульта, ВЧК и рецидива ВТЭ был одинаковым среди пациентов с ожирением и без ожирения, получавших ПОАК [94]. Хотя текущие данные и не подтверждают коррекцию дозы на основе ИМТ, Международное общество по

тромбозу и гемостазу обновило рекомендации по ВТЭ в 2021 году, рекомендуя предпочтительное использование ривароксабана или апиксабана у пациентов с ожирением [95]. В руководстве 2016 г. у пациентов с неклапанной ФП рекомендуются стандартные дозы ПОАК для пациентов с ИМТ ≤ 40 , тогда как ПОАК не рекомендуются пациентам с ИМТ >40 или весом >120 кг из-за ограниченности доступных клинических данных. Тем не менее, при использовании ПОАК у пациентов с ожирением рекомендуется измерять плазменные концентрации для каждого конкретного препарата, а пациентам с уровнем, выходящим за пределы предложенного терапевтического диапазона, рекомендуется переходить на АВК [96]. Важно отметить, что высокий ИМТ также может наблюдаться у людей, не страдающих ожирением (например, спортсменов), поэтому необходимы дальнейшие исследования, прежде чем экстраполировать эти результаты на любого пациента с повышенным ИМТ.

Пол. Связанные с полом различия фармакокинетических параметров наблюдались для многих препаратов, включая ПОАК. В нескольких исследованиях было показано, что у женщин плазменные концентрации дабигатрана и апиксабана были более высокими относительно мужского пола [97, 98]. Gulilat с соавт. в своем исследовании установили, что женский пол был независимым предиктором повышения $C_{min,ss}$ апиксабана в 1,2 раза [99]. Тем не менее таких ассоциаций не было обнаружено с ривароксабаном и эдоксабаном [100]. У пациентов с ФП и ВТЭ, ПОАК продемонстрировали одинаковую эффективность и безопасность у мужчин и женщин [32, 38, 40, 43, 44, 101]. Эдоксабан был единственным ПОАК, профиль безопасности которого различался в зависимости от пола: он был безопаснее варфарина в плане снижения количества крупных кровотечений у мужского пола, но у женщин не было различий в безопасности по сравнению с варфарином [45].

На момент написания данного обзора апиксабан вероятно имеет более лучшую эффективность и безопасность среди всех ПОАК [30]. Для пожилых людей профиль безопасности апиксабана особенно выражен, снижая риски развития геморрагических и тромбоэмболических осложнений [89].

Функция почек. Хроническая болезнь почек (ХБП) является распространенным сопутствующим заболеванием среди пациентов, получающих антикоагулянтную терапию ПОАК [102]. В отличие от варфарина, на элиминацию почками приходится значительная часть элиминации ПОАК: от 27% для апиксабана до 80% для дабигатрана [8]. Среди ПОАК апиксабан является единственным препаратом, одобренным для пациентов с терминальной стадией ХБП и получающих гемодиализ [103].

В существующих РКИ пациентов с низким клиренсом креатинина и терминальной ХБП исключали [32, 38, 39]. Было показано, что риск тромбоемболических осложнений (что указывает на более низкую эффективность) и риск кровотечения увеличивается (что указывает на более низкую безопасность) по мере снижения функции почек. В исследованиях у пациентов с ВТЭ также исключались пациенты с $\text{CrCl} < 30$ мл/мин (дабигатран, ривароксабан, эдоксабан, апиксабан). Все это служит маркером влияния функции почек на эффективность и безопасность ПОАК при лечении пациентов с тромбоемболическими осложнениями [42–44].

Согласно проведенным исследованиям, эдоксабан не рекомендован пациентам при $\text{CrCl} > 95$ мл/мин из-за вероятного снижения антикоагулянтного эффекта [104]. Примечательно, что фармакокинетическое моделирование ривароксабана, оценивающее дозировку на основе CrCl , которое включало более широкий диапазон значений CrCl , чем те, которые наблюдались в клинических исследованиях, показало, что этот метод более точен, чем стандартное дозирование. Примечательно, что в отличие от стандартного режима приема один раз в день, в исследовании предлагалось вводить препарат два раза в день пациентам с CrCl от 70 до 159 мл/мин (10 мг) и пациентам с $\text{CrCl} \geq 160$ мл/мин (15 мг) [105]. Это подчеркивает вероятность снижения эффективности других ПОАК при гиперфильтрации, как это наблюдалось в случае эдоксабана, поэтому необходимы дальнейшие исследования.

Межлекарственные взаимодействия. Хотя ПОАК имеют меньшее количество межлекарственных взаимодействий относительно АВК, риски развития

кровотечений все равно присутствуют [36]. Значимые взаимодействия могут возникать у пациентов, которые принимают такие препараты как ингибиторы и индукторы P-gp/ CYP3A4 (например, амиодарон, верапамил или дилтиазем рисунок 3) [106]. Учитывая, что пациенты, получающие ПОАК являются пожилыми, имеют множественные сопутствующие заболевания и могут принимать несколько препаратов, взаимодействующих с антикоагулянтами, это может иметь особое значение именно для пожилого населения [82]. Кроме того, совместное назначение с другими препаратами, такими как антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) и ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), может увеличить риск кровотечений у пациентов, получающих ПОАК [82, 107].

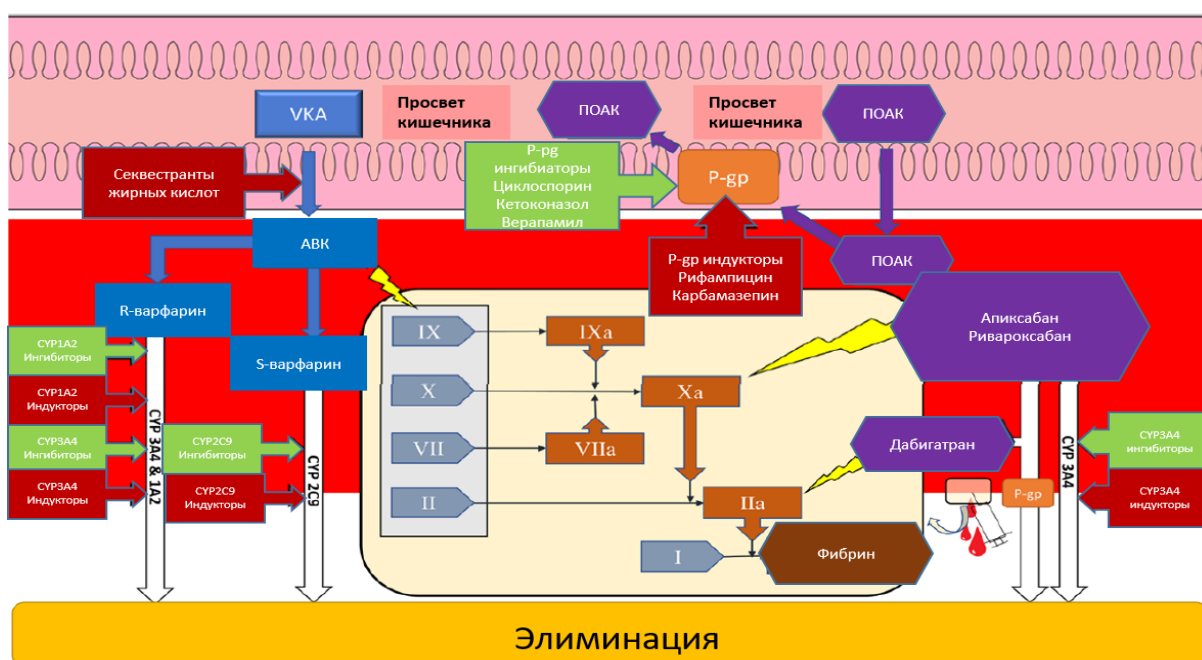


Рисунок 3. Схема основных мест лекарственного взаимодействия антагонистов витамина К и прямых пероральных антикоагулянтов, в том числе апиксабана (адаптировано из Philip L. Mar и др., 2022)

Все ПОАК являются субстратами P-gp и их метаболизм зависит от ферментов CYP450, в первую очередь CYP3A4 [108]. Таким образом, взаимодействие с сильными ингибиторами P-gp и/или CYP3A4 может привести к изменениям

плазменных концентраций ПОАК и их периода полувыведения. Например, амиодарон, являющийся ингибитором CYP3A4 и P-gp, может увеличить экспозицию, дабигатрана на 58%, эдоксабана - на 39,8%, а ривароксабана - на 36%, причем у пациентов с нарушением функции почек это увеличение более выраженное (на 86%) [109, 110]. Совместное применение ПОАК с такими ингибиторами CYP3A4 и P-gp, как дронедазон, дилтиазем, верапамил, ритонавир или ингибиторами CYP3A4, такими как СИОЗС, также может увеличивать плазменную концентрацию ПОАК [111].

Также сильные индукторы P-gp/CYP3A4 такие как рифампицин, снижают эффективность ривароксабана, апиксабана и эдоксабана на 50%, 54% и 35% соответственно [112]. Совместное применение ПОАК и индукторов ферментов также может снизить концентрацию ПОАК, что потенциально может увеличить риск тромбоэмболических осложнений [82]. Gronich *с соавт.* оценивали влияние совместного применения ПОАК и ингибиторов и индукторов P-gp/CYP3A4 на риски развития геморрагических тромбоэмболических осложнений. Прием ингибиторов P-gp/CYP3A4 в этом исследовании ассоциировался с увеличением в 2 раза риска развития кровотечений. Аналогичные результаты были получены и для индукторов P-gp/CYP3A4. У пациентов, включенных в исследование количество тромбоэмболических осложнений увеличивалось в 2 раза (ОШ 2,18, 95% ДИ 1,55–3,10). Однако необходимы дальнейшие исследования в отношении вальпроевой кислоты и леветирацетама, поскольку существуют противоречивые данные относительно их потенциала индукции P-gp и CYP3A4 [113].

Взаимодействия ПОАК с другими лекарственными препаратами также могут иметь клиническое значение. Например, совместное применение антиагрегантов, НПВС с ПОАК увеличивает риск развития кровотечений у пациентов (частота крупных кровотечений при лечении НПВП антикоагулянтами, составила 6,5 на 100 пациенто-лет по сравнению с 2,0 на 100 пациенто-лет при применении только лишь антикоагулянтов), а применение ИПП наоборот оказывает протективное действие [82, 114].

1.6. Генетические особенности пациента, как фактор, влияющий на фармакологический ответ ПОАК

Индивидуальная изменчивость фармакологического ответа, отчасти обусловлена вариациями генов, участвующих в активации, метаболизме или транспорте ПОАК [115]. Были проведены исследования генов-кандидатов (дабигатран, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан) и полногеномные ассоциативные исследования (GWAS; дабигатран) для оценки влияния фармакогенетики на фармакокинетику ПОАК и клинические исходы, включая развитие тромбоэмболических осложнений и кровотечений (таблица 1).

Таблица 1

Результаты фармакогенетических исследований различных ПОАК

Генетический полиморфизм	Препарат	Автор (год)	Полученные результаты	Аллель	Направление эффекта	Этническая группа
<i>ABCB1</i> <i>rs1045642</i>	Дабигатран	Sychev (2018) [116]	C _{max} ,ss и кровотечения	TT	↑	Русские
	Ривароксабан	Lähteenmäki (2021) [16]	Тромбоэмболические осложнения	T	↓	Финны Европейцы
<i>ABCB1</i> <i>rs4148738</i>	Дабигатран	Pare (2013)[117]	C _{max} ,ss	G	↑	Европейцы
	Апиксабан	Dimatteo (2016)[19]	C _{max} ,ss	AA	↓	Европейцы
	Апиксабан	Lähteenmäki (2021)	Кровотечения	A	↓	Финны Европейцы
<i>ABCG2</i> <i>rs2231142</i>	Апиксабан	Ueshima (2017)[20]	C _{min} ,ss/D	AA	↑	Японцы
	Апиксабан	Gulilat (2020)[99]	C _{min} ,ss и C _{max} ,ss	C	↑	Европейцы

Продолжение таблицы 1

Генетический полиморфизм	Препарат	Автор (год)	Полученные результаты	Аллель	Направление эффекта	Этническая группа
CES1 rs2244613	Дабигатран	Pare (2013) [117]	Cmin,ss и кровотечения	C	↓	Европейцы
	Дабигатран	Sychev (2020)[118]	Cmin,ss/D	CC	↓	Русские
	Дабигатран	Ji (2021)	Cmin,ss и кровотечения	A	↑	Китайцы
CES1 rs8192935	Дабигатран	Pare (2013) [117]	Cmin,ss и Cmax,ss	A	↓	Европейцы
	Дабигатран	Dimatteo (2016) [19]	Cmin,ss	T	↓	Европейцы
	Дабигатран	Liu (2021)[119]	Cmax,ss	GG	↑	Китайцы
	Дабигатран	Ji (2021)[120]	Cmin,ss и АЧТВ	C	↑	Китайцы
CYP3A5 rs776746	Апиксабан	Ueshima (2017) [20]	Концентрации	G [*3]	↑	Японцы
	Апиксабан	Ueshima (2018)[121]	Почечный клиренс	AA [*1/*1]	↑	Японцы
	Дабигатран	Zubiaur (2020)[98]	Период полувыведения	AA [*1/*1]	↓	Американцы

Эти исследования выявили изменения в нескольких ключевых генах, влияющих на лекарственный ответ ПОАК. В таблице 1 суммированы важные результаты фармакогенетических исследований ПОАК. На рисунке 4 показаны частоты встречаемости генетических полиморфизмов в биогеографических группах.

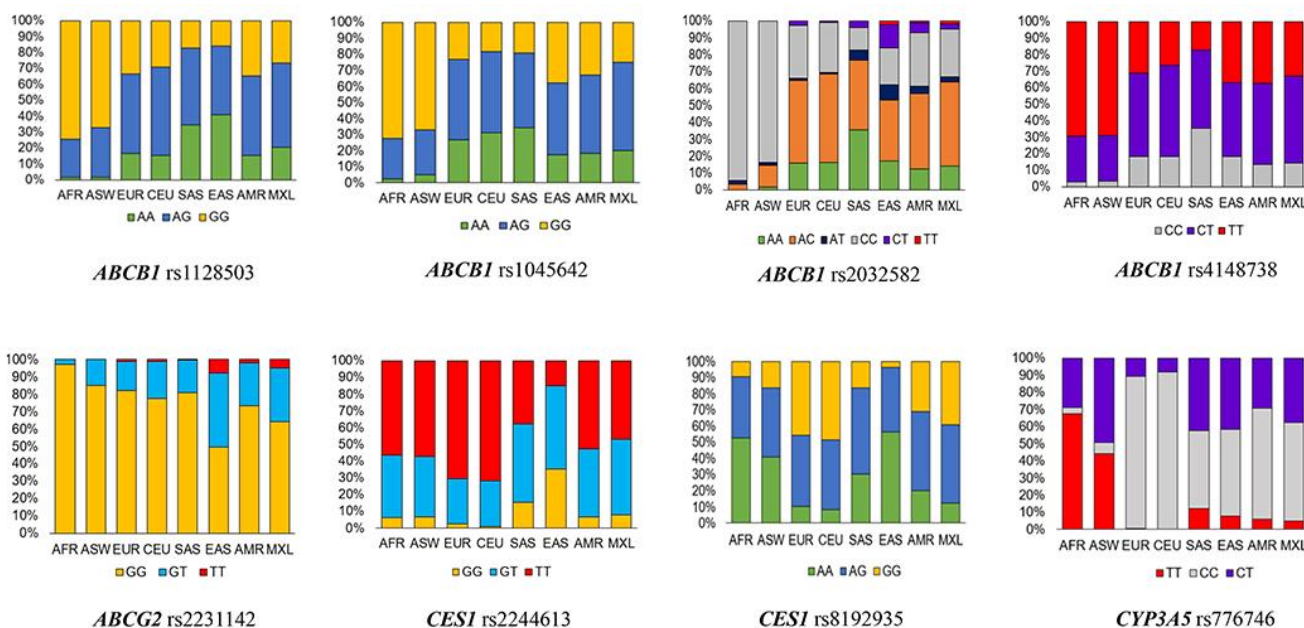


Рисунок 4. Распространенность полиморфизмов генов, участвующих в транспорте и метаболизме ПОАК в мире. AFR - популяция африканского происхождения, ASW- популяция африканского происхождения на юго-западе США, EUR - популяция европейского происхождения, CEU – жители штата ЮТА северо- и западноевропейского происхождения, SAS – южноазиатская популяция, EAS – восточноазиатская популяция, AMR – популяция американского происхождения и MXL- популяция мексиканского происхождения (Источник: Lorenzo E. Thompson, и др., 2022)

***ABCB1*.** *ABCB1* кодирует белок Р-гр, который является мембранным белком и осуществляет транспорт различных веществ. Все ПОАК являются субстратами Р-гр. *ABCB1* является одним из самых изученных генов в клинических исследованиях ПОАК. В этих исследованиях использовались разные методы оценки влияния *ABCB1*, включая анализ носительства однонуклеотидных полиморфизмов гена, гаплотипов полиморфизмов гена *ABCB1*. Не было выявлено ассоциации между носительством полиморфизмов *ABCB1* rs1128503 и rs2032582 и фармакокинетикой дабигатрана, ривароксабана и апиксабана [20, 98, 121, 122]. Также в большинстве исследований не обнаружена связи между носительством полиморфизма *ABCB1* rs1045642 и фармакокинетикой ПОАК [15, 120–126]. Однако, в одном исследовании было показано, что генотип ТТ связан с

повышенными пиковыми концентрациями дабигатрана [116]. Кроме того, при оценке клинических исходов аллель *T rs1045642* был связан со снижением риска тромбоэмболических осложнений на 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,19–0,98, $p=0,044$) у пациентов, получавших ривароксабан. Эти несоответствия могут быть обусловлены влиянием гаплотипов *ABCB1*. В исследовании, проведенном Sychev с соавт. было показано, что пациенты с генотипом *ABCB1 rs4148738* СТ имели статистически значимо более высокую остаточную равновесную концентрацию ривароксабана в крови, чем пациенты с генотипом *ABCB1 rs4148738* СС [127].

В исследованиях наиболее часто исследовались гаплотипы трех полиморфных вариантов гена *ABCB1 rs1128503 (1236 C>T)*, *rs2032582 (2677 G>T)* и *rs1045642 (3435 C>T)* [128]. При этом при гаплотипическом анализе был показан отрицательный результат (вариабильность фармакинетики дабигатрана и ривароксабана не была связана с носительством данных полиморфизмов) [122, 129]. Однако, при оценке влияния этого гаплотипа на клинические исходы у пациентов, получавших ривароксабан и имевших гаплотип ТТТ, риск тромбоэмболических осложнений был на 56% ниже (HR 0,44; 95% CI 0,20–0,95; $p=0,036$), тогда как у пациентов с гаплотипами CGC и TGC риск тромбоэмболических осложнений был в 2,6 раза и 5,9 раза выше, соответственно [16]. Когда оценивали влияние полиморфизма гена *ABCB1 rs1045642* в сочетании с аллельными вариантами других генов, у пациентов с аллелем *ABCB1 rs1045642* Т и генотипом *CES1 rs2244613* СС наблюдались более высокие пиковые концентрации дабигатрана [116]. Однако носительство полиморфизма гена *ABCB1 rs1045642* в сочетании с *CYP3A4 rs35599367* не влияло на пиковые концентрации ривароксабана [125].

ABCG2. *ABCG2* кодирует белок резистентности рака молочной железы (BCRP), является транспортером оттока различных веществ, а апиксабан и ривароксабан являются субстратами BCRP. Влияние полиморфизма гена *ABCG2 rs2231142* на фармакокинетику апиксабана, а также клинические исходы для дабигатрана, ривароксабана и апиксабана, было изучено в нескольких исследованиях. Было продемонстрировано влияние *ABCG2 rs2231142* на

фармакокинетику апиксабана. Генотип АА был связан со значительно более высокими значениями $C_{min,ss}/D$ апиксабана. Кроме того, было показано, что пациенты с аллелем С имеют более высокие максимальные и минимальные равновесные концентрации [99, 20, 121]. Однако полиморфизм гена ABCG2 rs2231142 не ассоциировался с развитием тромбозмболических осложнений или кровотечениями у пациентов в европейской популяции [16].

CYP3A4/5. Влияние полиморфизмов генов CYP3A4 и CYP3A5 на фармакокинетику дабигатрана, ривароксабана и апиксабана оценивалось в нескольких исследованиях. Влияние полиморфизмов гена CYP3A4 на фармакокинетику ПОАК выявлено не было [98, 121]. При этом известно, что носительство генотипа GG CYP3A5*3/*3 (самый распространенный полиморфизм среди европейцев, а аллель G является нефункциональной) приводит к снижению активности CYP3A5, что может привести к нарушению метаболизма ПОАК и риску НР [8]. Это подтверждается недавним исследованием, проведенным российскими учеными. В нем было показано, что у носителей полиморфизма гена AG CYP3A5 (rs776746) отмечалась более высокая частота кровотечений при приеме апиксабана [130]. Также недавно было описано клиническое наблюдение, в котором у пациентки с носовым кровотечением на фоне приема апиксабана, отмечались довольно высокая минимальная равновесная плазменная концентрация апиксабана - 274,91 нг/мл. Оказалось, что пациентка была носителем нефункциональной аллели G CYP3A5*3 A>G, что могло быть фактором риска развития нежелательной реакции [131].

С учетом того, что крупных фармакогенетических исследований, посвященных ПОАК не так много, заслуживает внимания проведенный в 2023 году систематический обзор и мета-анализ, в котором оценивалось влияние генетических особенностей на фармакокинетику и развитие геморрагических осложнений у пациентов, принимающих ПОАК. Взвешенная средняя разница (WMD) использовалась для оценки фармакокинетических показателей. В исследование было включено 13 статей, а число участников составляло 1543. Пиковая концентрация и площадь под кривой у пациентов с генотипом СТ + ТТ

ABCB1 rs 1045642 были выше, чем у носителей генотипа CC (WMD = -31,9, 95% ДИ [-49,94, -12,24], $p = 0,02$; WMD = -79,97, 95% ДИ [от -152,38 до -7,56], $p = 0,03$, $I^2 = 0$). Носители генотипа *GG CYP3A5* rs776746 имели более высокие пиковые концентрации, чем пациенты с генотипом GA (WMD = -51,22, 95% ДИ [от -92,26 до -10,19], $p = 0,01$, $I^2 = 0$). Геморрагические осложнения чаще встречались у пациентов с генотипом AA + AC *CES1* rs2244613, чем у пациентов с генотипом CC ($p = 0,04$). В конечном итоге на плазменные концентрации ПОАК влияли полиморфизмы генов *ABCB1* rs1045642, *ABCB1* 2677-343 и *CYP3A5* rs77674, а на возникновение геморрагических осложнений влиял полиморфизм гена *CES1* rs 2244613 [132]. В другом довольно крупном ретроспективном когортном исследовании (было включено 2364 пациента с неклапанной ФП, получающих ривароксабан и апиксабан) была проведена оценка влияния восьми полиморфизмов генов (*ABCB1*, *ABCG2*, *CYP2J2*, *CYP3A4*, *CYP3A5*), связанных с фармакокинетикой ПОАК на развитие геморрагических осложнений. Все восемь генетических вариантов, не были статистически значимо связаны с развитием кровотечений при приеме ривароксабана или апиксабана у более чем 2000 пациентов с неклапанной ФП [133].

Клинические исследования, показали противоречивое влияние генетических особенностей человека на фармакокинетику ПОАК, поэтому вопрос о подборе дозы препарата в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования остается открытым, а также необходимо определить терапевтические диапазоны концентраций для всех ПОАК. Также необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить влияние генетических маркеров на фармакокинетику ПОАК и клинические исходы среди пациентов разного этнического происхождения. Кроме того, результаты фармакогенетических исследований следует интерпретировать с осторожностью, поскольку результаты в одной популяции не обязательно могут быть экстраполированы на другую.

Таким образом, для оптимизации клинической эффективности и максимальной безопасности современной антикоагулянтной терапии необходим системный индивидуальный подход на основе фармакокинетических

исследований и фармакогенетического тестирования, которые позволят прогнозировать и профилактировать развитие геморрагических осложнений у пациентов, принимающих ПОАК, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая информация об исследовании

Исследование включало клиническую и социологическую части. Набор пациентов для клинической части исследования осуществлялся в многопрофильном стационаре ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗМ. Набор участников исследования проводился с 2018 по 2022 год. Социологическая часть исследования была проведена в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

На базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России была проведена лабораторная часть исследования.

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 12 от 20 октября 2021 года). Исследование проводилось в соответствии с международными нормативно-правовыми документами (Международные гармонизированные трехсторонние правила Надлежащей клинической практики, 1996 год. Хельсинская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации, 2013 год), а также в соответствии с законодательством РФ (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 41 «Надлежащая клиническая практика», 2005 год). Вся информация, полученная в ходе проведения клинической и социологической частей исследования, была конфиденциальной.

Все участники клинического исследования подписали письменное добровольное информированное согласие.

Диссертационное исследование было поддержано грантом Российского научного фонда №22-15-00251 «Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода».

2.2. Дизайн исследования

В клиническую часть исследования было включено 108 пациентов. Подробнее разделение пациентов на группы представлено на рисунке 5.

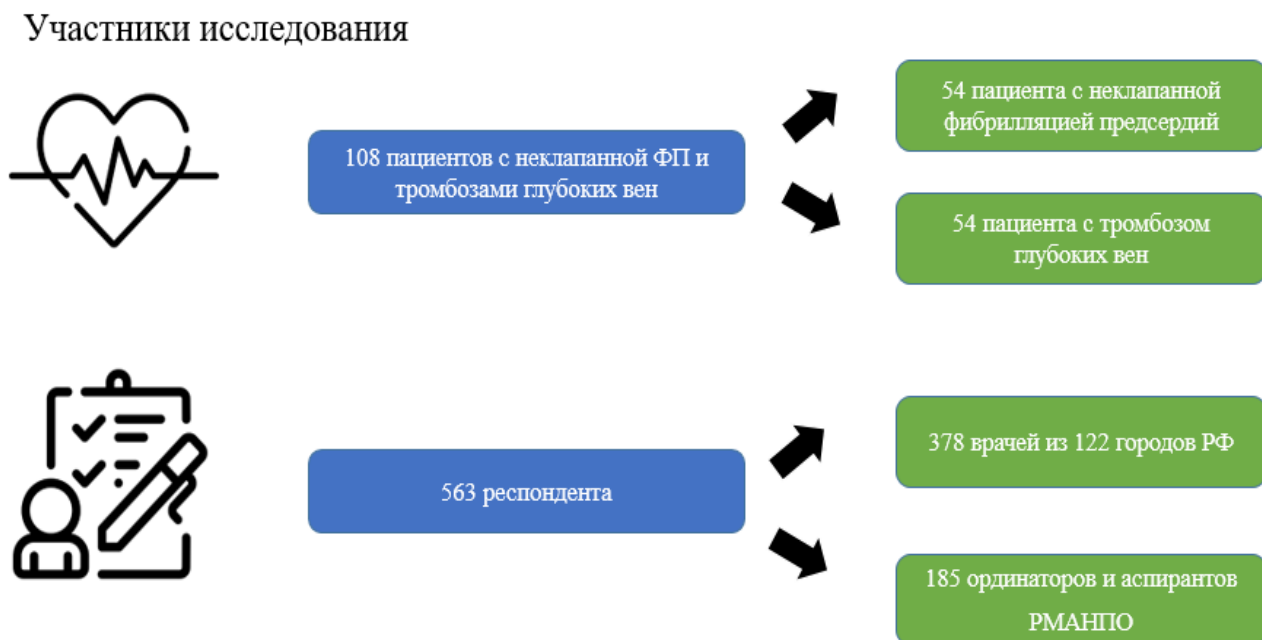


Рисунок 5. Участники клинической и социологической частей исследования.

Ниже приведено подробное описание каждой группы, выделенной в рамках диссертационного исследования.

- 1) Проспективное, наблюдательное исследование на 108 пациентах с неклапанной фибрилляцией предсердий (54 пациента) и тромбозами глубоких вен (54 пациента), получающих апиксабан согласно инструкции по применению. У пациентов с неклапанной ФП по 5 мг 2 раза в сутки, дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии двух или трех характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела пациента 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с тромбозами глубоких вен по 10 мг 2 раза в сутки в течении 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки.

Критерии включения в исследование:

1. Подтвержденный диагноз неклапанной фибрилляции предсердий (отсутствие искусственных клапанов сердца);
2. Подтвержденный диагноз тромбоза глубоких вен;
3. Прием апиксабана в рекомендованных дозах;
4. Информированное добровольное согласие на участие в письменной форме.

Критерии исключения в исследование:

1. Повышенная чувствительность к апиксабану или вспомогательным компонентам препаратов;
2. Подтвержденный диагноз клапанной фибрилляции предсердий (наличие искусственных клапанов сердца или гемодинамически значимого митрального стеноза);
3. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин;
4. Тяжелая печеночная недостаточность класс В, С по Чайлд – Пью.
5. Геморрагический синдром, активное внутреннее кровотечение, внутричерепное кровоизлияние;
6. Редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
7. Беременность и период лактации;
8. Детский возраст до 18 лет;
9. Наличие противопоказаний к применению изучаемых ЛС (регламентированы в утвержденных МЗ РФ инструкциях по медицинскому применению).

Ниже представлена подробная таблица визитов пациентов.

Визиты пациентов с ФП и ТГВ

Процедура	Сроки относительно поступления в стационар		
	1 день	3 день после	4 -7 день после
Сбор жалоб, анамнеза, значимых антропометрических, клинических данных, оценка риска кровотечений, сопутствующей фармакотерапии. Оценка соответствия критериям включения / исключения, подписание информированного согласия		+	
Забор венозной крови для измерения минимальной равновесной концентрации в плазме крови апиксабана			+
Забор крови для генотипирования по CYP3A4/5 и ABCB1			+
Клинический анализ крови Биохимический анализ крови	+	+	
Заполнение карты участника исследования		+	

На рисунке 6 представлен дизайн клинической части исследования.

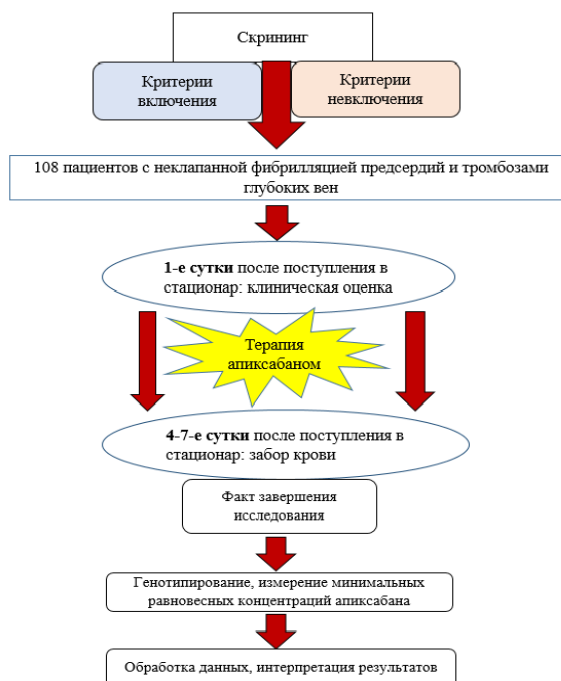


Рисунок 6. Дизайн клинической части исследования.

- 2) В социологическом исследовании приняли участие 378 врачей, 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 ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Дизайн социологического исследования представлен на рисунке 7.



Рисунок 7. Дизайн социологического исследования.

2.3 Лабораторные методы исследования

1. *Определения минимальной равновесной концентрации апиксабана в плазме ($C_{min,ss}$):*

Для определения концентрации препарата выполнялся забор венозной крови в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА-К3. С целью получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об./мин в течении 15 минут. Выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа Eppendorf и замораживалась при температуре -70°C до момента проведения анализа.

Определение концентрации апиксабана в образцах плазмы крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе Agilent 1200 (в составе четырехканальный насос, дегазатор подвижной фазы, термостат хроматографических колонок) с использованием в

качестве детектора масс-спектрометра Agilent TripleQuad LC/MS 6410 (тип тройной квадруполь).

Пробоподготовку проводили осаждением белков плазмы крови. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Далее 100 мкл плазмы переносили в пластиковые пробирки типа Eppendorf, добавляли 250 мкл смеси метанола с 0,1% соляной кислотой HCl в соотношении компонентов 9:1, перемешивали на встряхивателе Vortex, оставляли на 10 мин и перемешивали еще раз. Затем, полученные образцы центрифугировали со скоростью вращения 10 000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочный слой переносили в хроматографические вials и помещали на автосемплер хроматографа.

В работе использовалась колонка Agilent Extend-C18 (длина – 100 мм; внутренний диаметр – 2,1 мм; зернение – 3,5 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40 °С. Подвижная фаза: р-р «А» (50 мл 0,1 М раствора ацетата аммония и 5 мл муравьиной кислоты разбавляли деионизованной водой до общего объема 1 л), раствор «Б» (50 мл 0,1 М раствора ацетата аммония и 5 мл муравьиной кислоты разбавляли ацетонитрилом до общего объема 1 л). Хроматографическое разделение проводили в изократическом режиме элюирования при соотношении компонентов «А»:«Б» 70:30. Скорость потока подвижной фазы составляла 0,3 мл/мин. Объем вводимой пробы – 10 мкл. Анализ проводили в течение 7 мин.

Регистрацию спектров апиксабана проводили в режиме множественных молекулярных реакций с ионизацией электроспреем в режиме положительной ионизации. Давление газа распылителя 35 psi. Объемная скорость осушающего газа 11 л/мин, температура 350°C. Значение напряжения фрагментации составляло 135 В, напряжения на ячейке соударений 25 В.

2. Определение терапевтического диапазона минимальных равновесных концентраций апиксабана:

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 г., по использованию пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также исходя из данных клинических исследований [134, 135].

3. Генотипирование:

Пациентам, принимающим участие в клинической части исследования, было проведено фармакогенетическое тестирование по полиморфизмам генов *CYP3A4*22* ($C>T$, rs35599367), *CYP3A5*3* (A6986G, rs776746), *ABCB1* (rs4148738), *ABCB1* (C3435T, rs1045642), ответственных за метаболизм апиксабана. Кроме того, выбор полиморфизмов генов был основан на рекомендациях по генотипированию *CYP3A4* и *CYP3A5*, разработанных Ассоциацией молекулярной патологии, Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики, Коллегией американских патологов, Голландской рабочей группой по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации фармацевтов, Европейским обществом фармакогеномики и персонализированной терапии и базе данных PharmGKB [136]. При этом известно, что аллель *CYP3A4*22* преимущественно встречается у лиц европейского происхождения и реже у лиц азиатского происхождения. Также нефункциональный аллель *CYP3A5*3* встречается примерно у 90% европейцев и широко варьируется в других популяциях (самые низкие частоты от 24% до 32% наблюдаются у лиц африканского происхождения). В данном исследовании принимали участие лица европейского происхождения [136].

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 CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) при помощи метода ПЦР в реальном времени (Real-Time PCR).

4. Определение показателей гемостаза - ПВ и АЧТВ:

Оценка фармакодинамики апиксабана осуществлялась с помощью определения ПВ и АЧТВ. Хотя апиксабан не оказывает прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, он ингибирует индуцированную тромбином активацию тромбоцитов и, следовательно, может удлинять ПВ и АЧТВ [137].

Забор венозной крови осуществлялся с использованием вакуумных пробирок VACUTEST® (KIMA, Италия) с КЗЭДТА. Показатели ПВ и АЧТВ определялись с помощью автоматического анализатора-коагулометра Destiny Max (Tcoag, Ирландия).

2.4. Клинические методы исследования

Пациентам, которые были включены в клиническую часть исследования, проводилось полное обследование. Проводился сбор жалоб и анамнеза. Особое внимание уделялось приему сопутствующей фармакотерапии пациентами. Пациентам измеряли рост и массу тела с помощью напольных весов с функцией измерения роста ВМЭН-150-50/100-Д1-А (Россия).

1. Оценка рациональности фармакотерапии:

Для оценки качества фармакотерапии использовался модифицированный индекс рациональности применения лекарственных средств (MAI– Medication Appropriateness Index) [138]. Чем выше значение индекса, тем менее рациональной и адекватной считалась проводимая фармакотерапия. Индекс MAI является надежным инструментом оценки качества терапии.

2. Оценка степени тяжести кровотечений, возникших у пациентов на фоне приема апиксабана:

Всем пациентам, принимавшим антикоагулянтную терапию апиксабаном была проведена оценка тяжести возникших кровотечений. Для этого использовалась широкоизвестная классификация Международного общества по тромбозу и гемостазу ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [139].

3. Оценка наличия межлекарственных взаимодействий:

Оценка наличия межлекарственных взаимодействий, а также значимость конкретного взаимодействия лекарственного средства для конкретного человека осуществлялась с помощью ресурса Drugs.com [140]. Это фармацевтическая онлайн-энциклопедия, предоставляющая информацию о лекарствах пациентам и специалистам здравоохранения. Также для оценки межлекарственных взаимодействий, опосредованных цитохромом P450 использовалась «Таблица Флокхарта». Эта таблица разработана как учебное и справочное пособие для медицинских работников и исследователей, интересующихся взаимодействием лекарственных средств, опосредованным ферментами цитохрома P450 [141].

2.5 Социологический метод исследования (анкетирование)

Социологическое исследование проводилось с помощью метода анкетирования. Опрос был создан на онлайн-платформе профессиональных опросов «Testograf.ru» (<https://www.testograf.ru/ru/>). Для врачей с опытом работы анкета состояла из 4 блоков. Первый блок вопросов (общая часть) состоял из 10 вопросов. Второй блок анкеты состоял из 12 вопросов и был посвящен фармакогенетике сердечно-сосудистых заболеваний. Третий блок, заданных врачам вопросов, был о генетически обусловленных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и состоял из 10 вопросов. Четвертый блок анкеты состоял из 3 вопросов и был посвящен взаимодействию с пациентами по вопросам генетических исследований. Часть вопросов предполагала один вариант ответа, часть вопросов предполагала несколько вариантов ответа. Всего анкета состояла из 35 вопросов (приложение 1). Параллельно был проведен опрос мнений молодых врачей, проходящих обучение в клинической ординатуре и аспирантуре в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Анкета состояла из 23 вопросов. Врачи были приглашены принять участие в опросе по электронной почте с напоминанием через 2 недели.

2.6 Методы статистической обработки

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 МаннаУитни (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.

Для определения влияния предиктивной значимости таких показателей, как клинико-анамнестическая характеристика и др. в отношении развития кровотечений на фоне приема аписабана и непопадания в терапевтический диапазон проводилось многофакторное логистическое регрессионное моделирование. Моделирование выполнялось с пошаговым исключением на основании статистики Хи-квадрат Вальда. Для каждого показателя определялось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Для сравнения качественных и порядковых показателей применялись точный критерий Фишера или критерий χ^2 Пирсона (хи-квадрат).

Все статистические тесты проводились при 95% уровне значимости, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АПИКСАБАНА НА ОСНОВЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДХОДА. РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика пациентов, участвующих в клинической части исследования

В клинической части исследования приняло участие 108 пациентов. Набор пациентов в исследование осуществлялся в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗМ в отделениях кардиологии, терапии и сердечно-сосудистой хирургии. Из них 56 (51,9%) были мужского пола, а 52 (48,1%) – женского пола. Число пациентов с неклапанной ФП составило 54 (50%), такое же количество пациентов было включено с ТГВ. 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. Средняя $C_{min,ss}$, нг/мл апиксабана составила $103,4 \pm 82,9$.

Полная характеристика пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3

Клинико-демографические характеристики пациентов с ФП и ТГВ

Показатель	Характеристика пациентов, включенных в исследование
Мужчины, n (%)	56 (51,9)
Женщины, n (%)	52 (48,1)
ФП, n (%)	54 (50)
ТГВ, n (%)	54 (50)
Возраст, в годах	$68,1 \pm 13,8$
Возраст ≥ 80 лет, n (%)	26 (24,1)
Возраст < 70 лет, n (%)	53 (49,1)
ИМТ, кг/м ²	$29,7 \pm 5,9$
HAS-BLED, средний балл	$2,3 \pm 1,0$

Продолжение таблицы 3

Показатель	Характеристика пациентов, включенных в исследование
СКФ, мл/мин/1,73м ²	72,2 ± 39,1
Данные лабораторных исследований	
Уровень гемоглобина, г/л	126,4 ± 20,9
Тромбоциты, 10*9/л	237,8 ± 90,9
Лейкоциты, 10*12/л	8,1 ± 3,8
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 ± 1,3
Креатинин, мкмоль/л	108,6 ± 40,9
АЛТ, Ед/л	35,2 ± 28,2
АСТ, Ед/л	33,8 ± 24,5
Билирубин общий, мкмоль/л	16,3 ± 11,3
Глюкоза, ммоль/л	6,8 ± 2,5
Общий белок, г/л	67,2 ± 7,4
Протромбиновое время, с	17,3 ± 6,7
АЧТВ, с	32,2 ± 9,8
Доза аписабана	
2,5 мг 2 раза в сутки (%)	15 (13,9)
5 мг 2 раза в сутки (%)	47 (43,5)
10 мг 2 раза в сутки (%)	46 (42,6)
Концентрации аписабана в плазме	
C _{min,ss} , нг/мл	103,4 ± 82,9
C _{min,ss} /D, нг/мл/мг	9,4 ± 9,6

Что касемо сопутствующих заболеваний, то наиболее часто среди пациентов встречалась артериальная гипертензия (АГ) (n=78;72,2%), затем ишемическая болезнь сердца (ИБС) (n=69;63,9%). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в анамнезе была у 61 пациента (56,5%), а сахарный диабет

был диагностирован у 31 пациента (28,7%). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) было у 8 (7,4%) больных (рисунок 8).

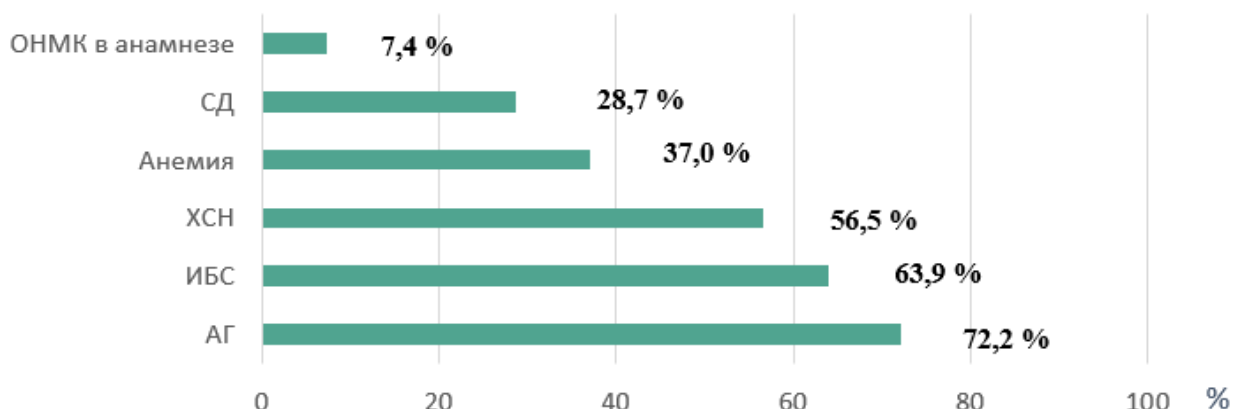


Рисунок 8. Частота сопутствующих заболеваний участников исследования

Риск кровотечений оценивался с помощью шкалы HAS-BLED (рисунок 9). У пациентов, которые получали сниженную дозу апиксабана согласно инструкции по применению препарата, средний балл по шкале HAS-BLED был выше, чем у пациентов, которые получали стандартную дозу апиксабана ($2,7 \pm 0,8$ против $2,5 \pm 1,1$ и $1,8 \pm 0,8$ $p=0,009$). Риск развития кровотечений, у пациентов, включенных в исследование, был не высоким.

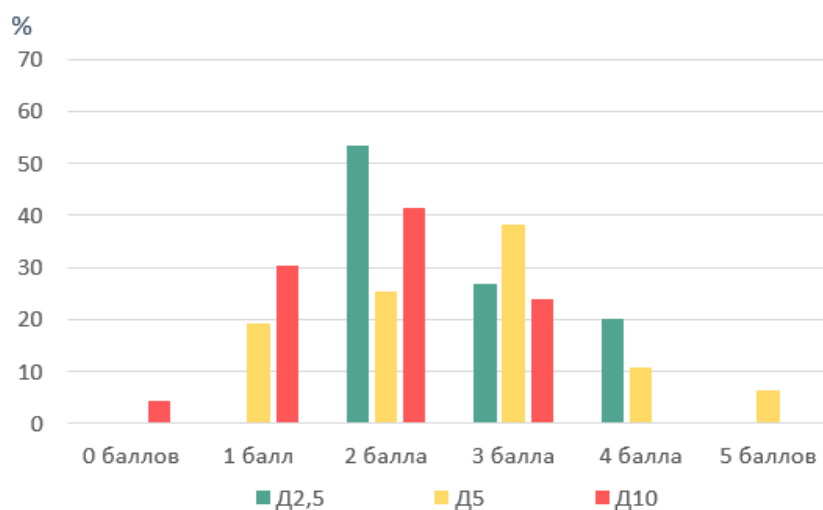


Рисунок 9. Распределение всех пациентов в соответствии с баллами по шкале HAS-BLED

Структура сопутствующей фармакотерапии, которую получали участники исследования представлена в таблице 4.

Таблица 4

Сопутствующая фармакотерапия пациентов, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном

Лекарственный препарат	Число случаев, (n)	Процент, %
иАПФ	30	27,8
БРА	28	25,9
ББ	64	59,3
Блокаторы кальциевых каналов	13	12,0
Статины	39	36,1
Диуретики	61	56,5
Ингибиторы протонной помпы	94	87,0
Антиагреганты	13	12,0
НПВС	40	37,0

Наиболее часто пациентам назначались ингибиторы протонной помпы (n=94;87,0%), бета-блокаторы (n=64;59,3%) и диуретики (n=61;56,5%). Распределение пациентов в зависимости от приема субстратов/ингибиторов/индукторов CYP3A4/ P-gr представлено на рисунке 10

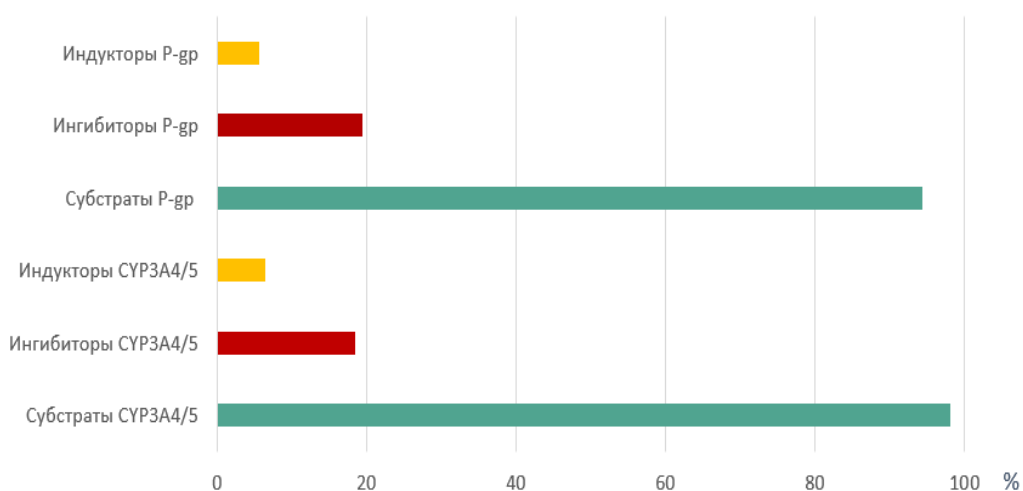


Рисунок 10. Частота назначения субстратов/ингибиторов/индукторов CYP3A4/ P-gr

3.2 Фармакогенетическое тестирование пациентов с ФП и ТГВ

Всем пациентам в исследовании было проведено фармакогенетическое тестирование. Распределение генотипов по полиморфизму гена *CYP3A4**22 (rs35599367) C>T было следующим: генотип CC- 103 пациента (95,4%), генотип CT- 5 (4,6%) пациентов. По полиморфному маркеру *CYP3A5**3 количество пациентов носителей генотипа GG 98 (90,7%), пациентов с генотипом AG 10 (9,3%). Распределение генотипов по варианту rs4148738 C>T гена *ABCB1* оказалось следующим: 20 носителей генотипа CC (18,5%), 55 - с генотипом CT (50,9 %) и 33 – TT (30,6 %). Касаясь варианта rs1045642 C>T распределение выглядело следующим образом: 19 (17,6%) пациентов – носители генотипа CC, 25 (23,1%) – пациенты с генотипом CT, а 64 (59,3%) пациентов – с генотипом TT. Распределение частот аллелей трех вариантов *CYP3A4**22 (rs35599367), *CYP3A5**3, *ABCB1* (rs4148738, C>T) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга при значении $p>0,05$ и представлено в таблице 5. 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 относительно носительства варианта rs4148738 C>T гена *ABCB1*, которые являлись носителями генотипа CC, у них исходно был выше уровень гемоглобина, по сравнению с пациентами носителями генотипов CT и TT ($135,6\pm21,2$ против $122,2\pm20,9$ и $127,9\pm19,4$) $p=0,046$.

Таблица 5

Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов с результатами анализа на соответствие распределению по Харди-Вайнбергу

Полиморфизм гена	Генотип	n	%	Chi-Square	p-value
<i>CYP3A4</i> *22 (rs35599367)C>T	CC	103	95,4	0,06	0,97
	CT	5	4,6		
<i>CYP3A5</i> *3 A>G	GG	98	90,7	0,25	0,88
	AG	10	9,3		

Продолжение таблицы 5

Полиморфизм гена	Генотип	n	%	Chi-Square	p-value
<i>ABCB1</i> (rs4148738)C>T	CC	20	18.5	0,12	0,94
	CT	55	50.9		
	TT	33	30.6		
<i>ABCB1</i> (rs1045642) C>T	CC	19	17.6	20,89	0,000029
	CT	25	23.1		
	TT	64	59.3		

Также у пациентов с генотипом ТТ по полиморфному маркеру rs4148738 C>T гена *ABCB1* в 3 раза реже встречалась анемия, чем у носителей генотипа СТ (22,5% против 70,0%) $p=0.007$. Пациенты с генотипом СС по rs1045642 C>T гена *ABCB1* имели исходно более высокий уровень тромбоцитов, чем пациенты с генотипом ТТ и СТ ($253 \pm 87,8$ 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 %) $p=0,032$. Результаты исследования, в котором представлены результаты фармакогенетического тестирования пациентов с ФП и ТГВ были опубликованы в научной статье в рецензируемом издании «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» в 2024 году [142].

3.3 Изучение частоты отклонения плазменных концентраций апиксабана за пределы терапевтического диапазона у пациентов с ФП и ТГВ

Всем пациентам определялся уровень остаточной равновесной концентрации ($C_{min,ss}$) апиксабана. У пациентов, находившихся на сниженной дозе апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки, медиана $C_{min,ss}$ составила 61,4 [55,1;97,1] нг/мл, у пациентов, принимающих дозу апиксабана 5 мг 2 раза в сутки, медиана $C_{min,ss}$ составила 73,7 [47;162,1] нг/мл. У пациентов с ТГВ, получающих дозу 10 мг 2 раза в сутки медиана $C_{min,ss}$ составила 79,8 [51,2;123,7] нг/мл.

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.

Оказалось, что 24,1 % пациентов ($n=26$) не укладывались в терапевтический диапазон плазменных концентраций (рисунок 11).

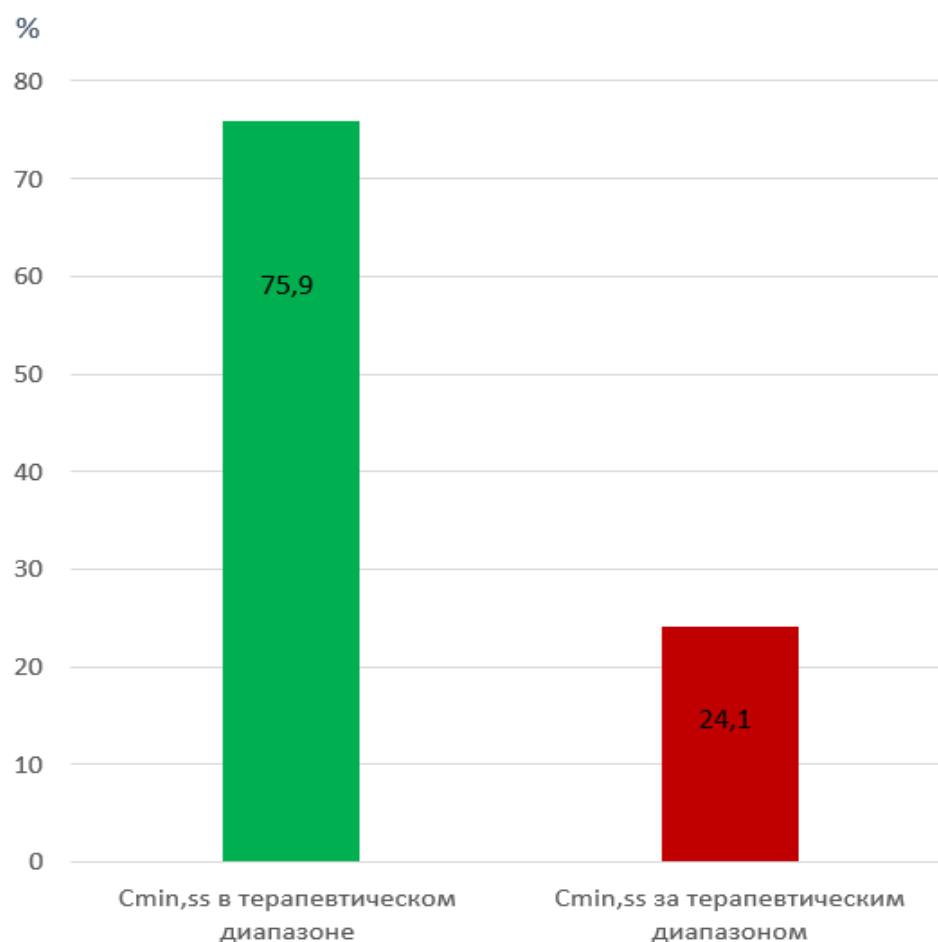


Рисунок 11. Частота попадания плазменных концентраций апиксабана за пределы терапевтического диапазона, %

С учетом того, что суточная доза апиксабана у пациентов была различной, для дальнейших расчетов $C_{min,ss}$ апиксабана была скорректирована относительно суточной дозы ЛС ($C_{min,ss}/D$).

3.4 Частота и структура геморрагических осложнений при применении апиксабана у пациентов с ФП и ТГВ

В процессе наблюдения за пациентами во время госпитализации в стационаре, было зафиксировано 36 (33,3%) кровотечений различной локализации. Все кровотечения были малыми согласно классификации Международного общества по тромбозу и гемостазу. Наиболее часто у пациентов регистрировалась гематурия (61 %), затем носовые кровотечения (14 %) и гематомы (14 %). На рисунке 12 показана более подробная структура геморрагических осложнений.

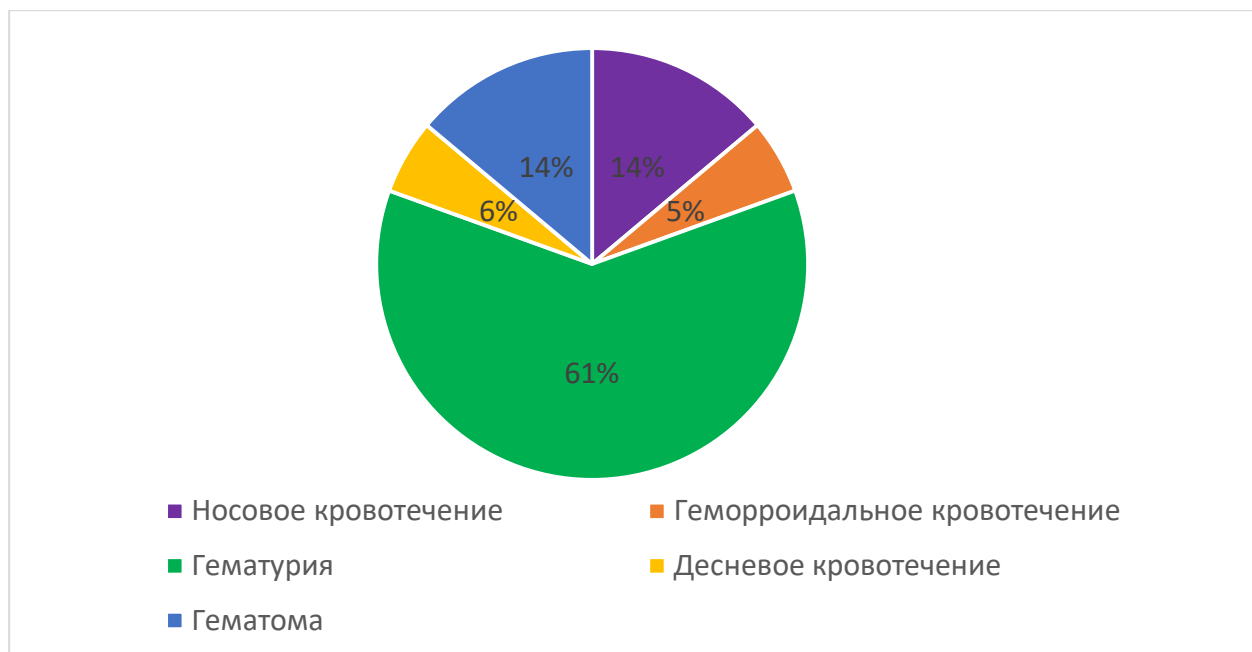


Рисунок 12. Структура геморрагических осложнений, %

В исследовании мы также провели сравнение клинико-демографических характеристик в зависимости от наступления геморрагического события (таблица 6).

Таблица 6

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия
геморрагических событий

Характеристика	Без кровотечений (n = 72)	С кровотечением (n = 36)	p
Женский пол, n (%)	35 (48,6)	17 (47,2)	0,892

Продолжение таблицы 6

Мужской пол, п (%)	37 (51,4)	19 (52,8)	
Возраст, в годах	70,5 [61;79]	69,0 [57,6;79,8]	0,595
ИМТ, кг/м ²	28,4 [26;30,8]	27,9 [25,9;36,3]	0,620
ФП, п (%)	36 (50,0)	18 (50,0)	1
ТГВ, п (%)	36 (50,0)	18 (50,0)	
СКФ, мл/мин/1,73м ²	64,0 [44,8;85,4]	58,9 [43,7;102,3]	0,842
АГ, п (%)	53 (73,6)	25 (69,4)	0,649
ИБС, п (%)	46 (63,9)	23 (63,9)	1
Анемия, п (%)	22 (30,6)	18 (50,0)	0,049*
ХСН, п (%)	40 (55,6)	21 (58,3)	0,784
СД, п (%)	23 (31,9)	8 (22,2)	0,292
Апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, п (%)	8 (11,1)	7 (19,4)	0,493
Апиксабан 5 мг 2 раза в сутки, п (%)	32 (44,4)	15 (41,7)	
Апиксабан 10 мг 2 раза в сутки, п (%)	32 (44,4)	14 (38,9)	0,493
Данные указаны в виде Ме [25%;75%]			

Установлено, что частота геморрагических осложнений была выше у пациентов, у кого в анамнезе была анемия (50,0% vs 30,6%) ($p=0,049$). По другим параметрам группа с геморрагическими осложнениями и контрольная группа не различались.

Также не было обнаружено различий между лабораторными показателями пациентов, перенесших и не перенесших геморрагические события (таблица 7).

Таблица 7

Данные лабораторных исследований в группах пациентов с геморрагическими событиями и без

Характеристика	Без кровотечений (n = 72)	С кровотечением (n = 36)	p
Уровень гемоглобина, г/л	129,5 [115,3;143,3]	123,0 [109,6;138,3]	0,235
Тромбоциты, 10*9/л	230,0 [184,5;304]	198,8 [155,5;280,7]	0,227
Лейкоциты, 10*12/л	7,25 [6,2;9,3]	7,05 [6,3;8,9]	0,658
Общий холестерин, ммоль/л	4,6 [3,6;5,6]	4,3 [3,3;5,4]	0,178
Креатинин, мкмоль/л	94,9 [80;116]	99,0 [83,3;137,9]	0,510
АЛТ, Ед/л	30,5 [18,9;41]	25,5 [18,0;46,8]	0,878
АСТ, Ед/л	28,5 [20;35]	25,0 [19,2;38,0]	0,784
Билирубин общий, мкмоль/л	13,9 [10,1;20,3]	12,3 [7,1;19,4]	0,346
Глюкоза, ммоль/л	6,4 [5,3;7,6]	6,04 [5,6;7,1]	0,713
Общий белок, г/л	68,0 [62,3;73,0]	65,0 [61,4;71,5]	0,252
Протромбиновое время, с	14,9 [13,3;18,4]	16,7 [14,1;19,1]	0,131
АЧТВ, с	29,9 [26,9;32,9]	31,4 [27,1;38,4]	0,113
Данные указаны в виде Ме [25%;75%]			

3.5 Изучение влияния генетических и негенетических факторов на уровень равновесной остаточной концентрации апиксабана в плазме

Оценка влияния полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A4* и *CYP3A5* проводилась на фармакокинетический параметр $C_{min,ss}/D$ 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]) (таблица 8).

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 (таблица 8).

Таблица 8

Ассоциация носительства полиморфизмов генов *CYP3A4/5* и *ABCB1* с $C_{min,ss}/D$ апиксабана

SNP	Генотип	$C_{min,ss}/D$, нг/мл/мг Me [25%;75%]	P		
CYP3A4*22 (rs35599367, C>T)	CC (n=103)	5,87 [4;12]	0,497		
	CT (n=5)	4,5 [2;14]			
CYP3A5*3 (rs776746, A>G)	AG (n=10)	6,89 [5;15]	0,261		
	GG (n=98)	5,60 [3;12]			
ABCB1 (rs4148738, C>T)	CC (n=20)	5,42 [3;9]	P1-2	P1-3	P2-3
	CT (n=55)	6,23 [4;13]	0,759	0,595	0,018*
	TT (n=33)	5,77 [4;17]			

Продолжение таблицы 8

SNP	Генотип	C _{min,ss} /D, нг/мл/мг Me [25%;75%]	P		
ABCB1 (rs1045642, C>T)	CC (n=19)	5,77 [2;7]	P1-2	P1-3	P2-3
	CT (n=64)	6,17 [3;13]	0,736	0,731	0,661
	TT (n=25)	5,67 [3;11]			

Результаты исследования, в котором проводилось изучение влияния генетических факторов на остаточную равновесную концентрацию апиксабана были опубликованы в научной статье в рецензируемом издании «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» в 2024 году [142].

Было определено влияние негенетических факторов (пол, возраст, вес, функция почек, режим дозирования, адекватность режима дозирования, наличие ингибиторов CYP 3A4/P-гр), которые могли повлиять на плазменные концентрации апиксабана (таблица 9).

Таблица 9

Влияние негенетических факторов на C_{min,ss} и C_{min,ss}/D апиксабана (нг/мл/мг)

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P
Разделение на группы по полу				
Пол	Мужчины (n=56)	Женщины(n=52)		
C _{min,ss} , нг/мл Me [25%;75%]	81,7 [57;126]	68,0 [44;129]		0,287
C _{min,ss} /D, нг/мл/мг Me [25%;75%]	5,7 [4;11]	6,3 [3;13]		0,985

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Р		
Возраст, лет	<80 (n=82)	≥ 80 (n=26)		Р		
Cmin,ss, нг/мл Ме [25%;75%]	78,5 [49,4;132]	72,6 [41,9;121,7]		0,768		
Cmin,ss/D, нг/мл/мг Ме [25%;75%]	5,6 [3;11,4]	7,4 [3,9;14,5]		0,128		
Разделение на группы по весу						
Вес, кг	≤60 (n=6)	>60 (n=102)		Р		
Cmin,ss, нг/мл Ме [25%;75%]	68,9 [57,4;106,2]	78,5 [48,9;128,6]		0,851		
Cmin,ss/D, нг/мл/мг Ме [25%;75%]	5,4 [4,3;9]	5,8 [3,3;12,7]		0,893		
Разделение на группы относительно СКФ						
СКФ, мл/мин/1,73м² (по Кокрофту- Голту)	<30 (n=8)	30-50 (n=30)	>50 (n=70)	P1-2	P1-3	P2-3
Cmin,ss, нг/мл Ме [25%;75%]	63,8 [30;109]	81,7 [53;132]	78,5 [49;129]	0,283	0,581	0,904
Cmin,ss /D, нг/мл/мг Ме [25%;75%]	97,4 [39;130]	81,9 [38;198]	55,5 [34;110]	0,858	0,113	0,065
Разделение на группы относительно режима дозирования						

Продолжение таблицы 9

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Р		
Режим дозирования	2,5 мг 2 раза в сутки (n=15)	5 мг 2 раза в сутки (n=47)	10 мг 2 раза в сутки (n=46)	P1-2	P1-3	P2-3
Cmin,ss, нг/мл Me [25%;75%]	61,4 [55;97]	73,7 [47;162]	79,8 [51;124]	0,416	0,641	0,764
Cmin,ss /D, нг/мл/мг Me [25%;75%]	12,3 [11;19]	6,7 [5;16]	3,9 [3;6]	0,001*	0,001*	0,001*
Разделение на группы относительно адекватности режима дозирования						
Адекватность режима дозирования	Адекватен (n=94)	Неадекватен (n=14)		Р		
Cmin,ss, нг/мл Me [25%;75%]	79,8 [51;132]	56,8 [33;99]		0,056		
Cmin,ss /D, нг/мл/мг Me [25%;75%]	5,6 [3;12]	11,4 [5;17]		0,049*		
Разделение на группы относительно влияния ингибиторов CYP 3A4/P-gp						
Влияние ингибиторов CYP 3A4/P-gp	ПОАК+ингибитор CYP3A4/P-gp (n=20)	Контроль (n=88)		Р		
Cmin,ss, нг/мл Me [25%;75%]	148,1 [62;237]	68,4 [46;114]		0,002*		
Cmin,ss /D, нг/мл/мг Me [25%;75%]	15,9 [6;24]	5,4 [3;10]		0,001*		

Не было обнаружено влияния пола и массы тела пациентов на фармакокинетический показатель $C_{min,ss}/D$ (таблица 9).

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 $C_{min,ss}/D$ 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) ($p=0,001$). 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-gr (верапамил, амиодарон) на остаточную равновесную концентрацию апиксабана (рисунок 13).

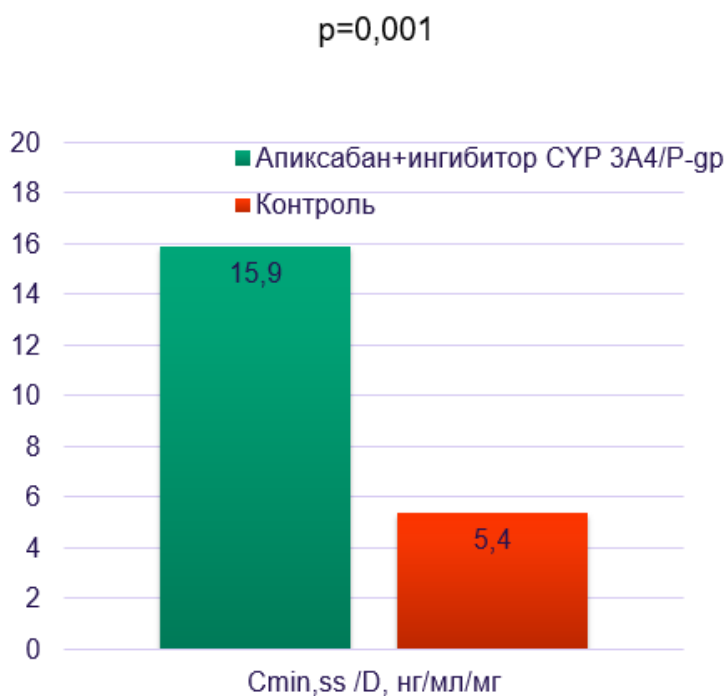


Рисунок 13. Влияние ингибиторов CYP3A4/P-gr на остаточную равновесную концентрацию апиксабана

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) ($p=0,001$).

3.6 Изучение влияния генетических и негенетических факторов на «попадание» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана

Было изучено влияние полиморфных вариантов генов CYP3A4, CYP3A5 и ABCB1 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%) ($p=0,042$) (таблица 10).

Таблица 10

Влияние носительства полиморфизмов генов CYP3A4/5 на «попадание» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана

CYP3A4*22 (rs35599367, C>T)		CC (n=103)		CT (n=5)		P
		n	%	n	%	
Попадание в терапевтический диапазон	Нет	25	24,3	1	20,0	0,827
	Да	78	75,7	4	80,0	
CYP3A5*3 (rs776746, A>G)		GG (n=98)		AG (n=10)		P
		n	%	n	%	
Попадание в терапевтический диапазон	Нет	26	26,5	0	0,0	0,042*
	Да	72	73,5	10	100,0	

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 (таблица 10 и 11).

Таблица 11

Влияние носительства полиморфизмов гена *ABCB1* на «попадание» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана

ABCB1 (rs4148738, C>T)		CC (n=20)		CT (n=55)		TT (n=33)		P
		n	%	n	%	n	%	
Попадание в терапевтический диапазон	Нет	4	20,0	14	25,5	8	24,2	0,887
	Да	16	80,0	41	74,5	25	75,8	
ABCB1 (rs1045642, C>T)		CC (n=19)		CT(n=64)		TT (n=25)		P
		n	%	n	%	n	%	
Попадание в терапевтический диапазон	Нет	5	26,3	16	25,0	5	20,0	0,857
	Да	14	73,7	48	75,0	20	80,0	

Также была проведена оценка потенциального влияния негенетических факторов на «попадание» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана. Было выявлено, что женщины в два раза чаще не укладывались в терапевтический диапазон в отличие от мужчин (32,7% vs 16,1%) ($p=0,044$) (таблица 12).

Таблица 12

Влияние негенетических факторов на «попадание» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана

Пол		Мужчины (n=56)		Женщины(n=52)		P
		n	%	n	%	
Попадание в терапевтический диапазон	Нет	9	16,1	17	32,7	0,044*
	Да	47	83,9	35	67,3	

Продолжение таблицы 12

Возраст		<80 (n=82)		≥ 80 (n=26)		P		
		n	%	n	%			
Попадание в терапевтический диапазон	Нет	18	22,0	8	30,8	0,359		
	Да	64	78,0	18	69,2			
Вес		≤60 (n=6)		>60 (n=102)		P		
		n	%	n	%			
Попадание в терапевтический диапазон	Нет	0	0,0	26	25,5	0,156		
	Да	6	100,0	76	74,5			
Адекватность режима дозирования		Адекватен (n=94)		Неадекватен (n=14)		P		
		n	%	n	%			
Попадание в терапевтический диапазон	Нет	22	23,4	4	28,6	0,673		
	Да	72	76,6	10	71,4			
Влияние ингибиторов CYP 3A4/P-gp		ПОАК+ингибитор CYP 3A4/P-gp (n=20)		Контроль (n=88)		P		
		n	%	n	%			
Попадание в терапевтический диапазон	Нет	7	35,0	19	21,6	0,205		
	Да	13	65,0	69	78,4			
СКФ, мл/мин/1,73м ² (по Кокрофту-Голту)		<30 (n=8)		30-50 (n=30)		>50(n=70)		P
		n	%	n	%	n	%	
Попадание в терапевтический диапазон	Нет	4	50,0	8	26,7	14	20,0	0,158
	Да	4	50,0	22	73,3	56	80,0	

Продолжение таблицы 12

Режим дозирования		2,5 мг 2 раза в сутки (n=15)		5 мг 2 раза в сутки (n=47)		10 мг 2 раза в сутки (n=46)		Р
		п	%	п	%	п	%	
Попадание в терапевтический диапазон	Нет	3	20,0	15	31,9	8	17,4	0,242
	Да	12	80,0	32	68,1	38	82,6	

Остальные факторы не влияли на «попадание» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана.

3.7 Изучение влияния носительства полиморфных вариантов генов *CYP3A4*, *CYP3A5* и *ABCB1* на риски развития геморрагических осложнений

Была проведена оценка влияния полиморфных маркеров генов *CYP3A4*, *CYP3A5* и *ABCB1* на развитие кровотечений при проведении антикоагулянтной терапии апиксабаном. Не было обнаружено статистически значимого влияния носительства полиморфных вариантов генов *CYP3A4**22 (rs35599367), *CYP3A5**3, *ABCB1* (rs4148738, C>T) и *ABCB1* (rs1045642, C>T) на риски развития кровотечений (таблица 13).

Таблица 13

Влияние полиморфизмов генов *CYP3A4/5* и *ABCB1* на частоту развития геморрагических осложнений

Изучаемые полиморфные варианты	Генотип	Без кровотечений (n = 72)	С кровотечением (n = 36)	Р
<i>CYP3A4</i> *22 (rs35599367, C>T)	CC (n=103)	68 (66,0%)	35 (34,0%)	0,517
	CT (n=5)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	

Продолжение таблицы 13

Изучаемые полиморфные варианты	Генотип	Без кровотечений (n = 72)	С кровотечением (n = 36)	P
CYP3A5*3 (rs776746, A>G)	AG (n=10)	6 (60,0%)	4 (40,0%)	0,639
	GG (n=98)	66 (67,3%)	32 (32,7%)	
ABCB1 (rs4148738, C>T)	CC (n=20)	16 (80,0%)	4 (20,0%)	0,336
	CT (n=55)	34 (61,8%)	21 (38,2%)	
	TT (n=33)	22 (66,7%)	11 (33,3%)	
ABCB1 (rs1045642, C>T)	CC (n=19)	14 (73,7%)	5 (26,3%)	0,309
	CT (n=64)	39 (60,9%)	25 (39,1%)	
	TT (n=25)	19 (76,0%)	6 (24,0%)	

Результаты исследования, в котором проводилось изучение влияния генетических факторов на риски развития кровотечений при применении апиксабана были опубликованы в научной статье в рецензируемом издании «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» в 2024 году [142].

3.8 Изучение влияния негенетических факторов на риски развития геморрагических осложнений

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 (таблица 14).

Влияние негенетических факторов на частоту развития геморрагических
осложнений

Пол	Мужской (n=56)		Женский (n=52)				P
	n	%	n	%			
Кровотечения	19	52,8	17	47,2			0,892
Возраст, лет	<80 (n=82)		≥ 80 (n=26)				P
	n	%	n	%			
Кровотечения	27	75,0	9	25,0			0,874
Адекватность режима дозирования	Адекватен (n=94)		Неадекватен (n=14)				P
	n	%	n	%			
Кровотечения	30	83,3	6	16,7			0,418
Влияние ингибиторов CYP 3A4/P-gr	ПОАК+ингибитор CYP 3A4/P-gr (n=20)		Контроль (n=88)				P
	n	%	n	%			
Кровотечения	9	25,0	27	75,0			0,220
Вес, кг	≤60 (n=6)		>60 (n=102)				P
	n	%	n	%			
Кровотечения	3	8,3	33	91,7			0,373
СКФ, мл/мин/1,73м ² (по Кокрофту- Голту)	<30 (n=8)		30-50 (n=30)		>50 (n=70)		P
	n	%	n	%	n	%	
Кровотечения	2	5,6	13	36,1	21	58,3	0,377
Режим дозирования	2,5 мг 2 раза в сутки (n=15)		5 мг 2 раза в сутки (n=47)		10 мг 2 раза в сутки (n=46)		P
	n	%	n	%	n	%	
Кровотечения	7	19,4	15	41,7	14	38,9	0,493

3.9 Изучение влияния 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 (таблица 15).

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 (таблица 15).

Таблица 15

Ассоциация носительства полиморфизмов генов *CYP3A4*, *CYP3A5* и *ABCB1* со значениями АЧТВ и ПВ

Изучаемые полиморфные варианты	Генотип	АЧТВ	ПВ	P		
<i>CYP3A4</i> *22 (rs35599367)C>T	CC (n=103)	30,2 [27;34]	16,2 [13;19]	0,720		
	CT (n=5)	31,2 [26;32]	16,7 [13;24]	0,715		
<i>CYP3A5</i> *3 (rs776746) A>G	AG (n=10)	30,1 [25;33]	15,1 [13;26]	0,458		
	GG (n=98)	30,2 [27;34]	16,2 [14;18]	0,845		
<i>ABCB1</i> (rs4148738, C>T)	CC (n=20)	30,1 [27;35]	16,6 [14;18]	P1-2	P1-3	P2-3
				0,654	0,811	0,336
	CT (n=55)	30,1 [27;33]	16,0 [13;18]			
	TT (n=33)	31,5 [27;34]	15,9 [14;20]	0,730	0,862	0,482

Продолжение таблицы 15

Изучаемые полиморфные варианты	Генотип	АЧТВ	ПВ	Р		
				P1-2	P1-3	P2-3
<i>ABCB1</i> (rs1045642, C>T)	CC (n=19)	31,3 [48;123]	14,9 [24;67]			
	CT (n=64)	30,2 [52;137]	14,9 [35;132]	0,770	0,652	0,964
	TT (n=25)	29,7 [46;127]	17,0 [40;112]	0,198	0,434	0,044*
Данные указаны в виде Me [25%;75%]						

По вариантам rs1045738 C>T и rs1045642 C>T гена *ABCB1* выборка пациентов была разделена на три группы по генотипам. У носителей генотипа TT rs1045642 C>T значение ПВ была статистически значимо выше, чем у пациентов с генотипом CT (17,0 [40;112] против 14,9 [35;132], $p=0,044$) (таблица 15). При этом не было обнаружено статистически значимых ассоциаций между носительством полиморфизма rs4148738 C>T гена *ABCB1* и значениями АЧТВ и ПВ (таблица 15). Результаты исследования, в котором проводилось изучение влияния генетических факторов на значения АЧТВ и ПВ при применении апиксабана были опубликованы в научной статье в рецензируемом издании «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» в 2024 году [142].

3.10 Факторы риска развития кровотечений и «непопадания» в терапевтический диапазон концентраций апиксабана у пациентов с неклапанной ФП и ТГВ

С целью определения предиктивной значимости таких показателей, как клинико-лабораторные и анамнестические характеристики в отношении развития кровотечений на фоне приема апиксабана, выполнено многофакторное логистическое регрессионное моделирование. В таблице 16 представлены коэффициенты регрессии и соответствующие показатели отношения шансов в многофакторной модели. Моделирование проводилось с пошаговым исключением на основании статистики Хи-квадрат Вальда.

Таблица 16

Коэффициенты регрессии и показатели отношения шансов в многофакторной модели

Параметр	Коэффициент регрессии $B \pm SE$	Доверительный интервал	Отношение шансов	P
Intercept	-7,111 $\pm$ 6,162	[-19,188; 4,967]	—	0,249
Возраст, лет	-0,003 $\pm$ 0,032	[-0,066; 0,06]	¹ [0,94; 1,06]	0,922
Пол	-0,311 $\pm$ 0,673	[-1,631; 1,009]	^{0,73} [0,2; 2,74]	0,644
СКФ, мл/мин/1,73м ² (по Кокрофту-Голту	0,013 $\pm$ 0,015	[-0,016; 0,042]	^{1,01} [0,98; 1,04]	0,385
Сывороточный креатинин	0,017 $\pm$ 0,012	[-0,006; 0,04]	^{1,02} [0,99; 1,04]	0,15
C _{min,ss} , нг/мл	0,026 $\pm$ 0,01	[0,006; 0,045]	^{1,03} [1,01; 1,05]	0,01
C _{min,ss} /D, нг/мл/мг	-0,208 $\pm$ 0,099	[-0,402; -0,013]	^{0,81} [0,67; 0,99]	0,036
Ингибиторы CYP3A4/5	0,442 $\pm$ 0,819	[-1,163; 2,046]	^{1,56} [0,31; 7,74]	0,589
Индукторы CYP3A4/5	0,021 $\pm$ 1,082	[-2,099; 2,141]	^{1,02} [0,12; 8,51]	0,984
CYP3A4*22 (rs35599367)C>T	-1,233 $\pm$ 1,687	[-4,539; 2,072]	^{0,29} [0,01; 7,94]	0,465
CYP3A5*3 A>G	1,16 $\pm$ 0,985	[-0,77; 3,091]	^{3,19} [0,46; 21,99]	0,239
ABCB1 (rs4148738, C>T) [CC]	0,578 $\pm$ 1,117	[-1,612; 2,768]	^{1,78} [0,2; 15,93]	0,605
ABCB1 (rs4148738, C>T) [CT]	0,488 $\pm$ 0,733	[-0,948; 1,924]	^{1,63} [0,39; 6,85]	0,505
ABCB1 (rs1045642, C>T) [CC]	0,539 $\pm$ 1,097	[-1,611; 2,688]	^{1,71} [0,2; 14,71]	0,623
ABCB1 (rs1045642, C>T) [CT]	1,204 $\pm$ 0,953	[-0,663; 3,071]	^{3,33} [0,52; 21,56]	0,206

Продолжение таблицы 16

Параметр	Коэффициент регрессии $B \pm SE$	Доверительный интервал	Отношение шансов	P
Межлекарственные взаимодействия	0,096 $\pm$ 0,673	[-1,223; 1,416]	1,1 [0,29; 4,12]	0,886
АГ	-0,761 $\pm$ 0,999	[-2,719; 1,196]	0,47 [0,07; 3,31]	0,446
ХСН	0,754 $\pm$ 0,975	[-1,158; 2,666]	2,13 [0,31; 14,38]	0,439
СД	-1,131 $\pm$ 0,85	[-2,798; 0,536]	0,32 [0,06; 1,71]	0,183
ХБП	0,258 $\pm$ 0,831	[-1,371; 1,887]	1,29 [0,25; 6,6]	0,756
Протромбиновое время, с	-0,044 $\pm$ 0,057	[-0,155; 0,067]	0,96 [0,86; 1,07]	0,439
АЧТВ, с	0,084 $\pm$ 0,042	[0,002; 0,166]	1,09 [1; 1,18]	0,045
Лейкоциты, $10 \times 12/л$	0,044 $\pm$ 0,082	[-0,117; 0,206]	1,05 [0,89; 1,23]	0,592
Тромбоциты, $10 \times 9/л$	-0,003 $\pm$ 0,003	[-0,009; 0,004]	1 [0,99; 1]	0,415
Гемоглобин, г/л	-0,009 $\pm$ 0,016	[-0,041; 0,023]	0,99 [0,96; 1,02]	0,58
Общий белок, г/л	0,039 $\pm$ 0,047	[-0,052; 0,13]	1,04 [0,95; 1,14]	0,403
Общий холестерин, ммоль/л	-0,223 $\pm$ 0,238	[-0,69; 0,244]	0,8 [0,5; 1,28]	0,349
Глюкоза, ммоль/л	-0,191 $\pm$ 0,191	[-0,566; 0,184]	0,83 [0,57; 1,2]	0,317
ИМТ, $кг/м^2$	0,06 $\pm$ 0,062	[-0,061; 0,181]	1,06 [0,94; 1,2]	0,329
Доза	2,027 $\pm$ 0,961	[0,144; 3,909]	7,59 [1,15; 49,87]	0,035
Доза	-0,78 $\pm$ 0,503	[-1,766; 0,207]	0,46 [0,17; 1,23]	0,122

По результатам пошагового отбора финальная модель не содержала статистически значимых независимых предикторов ($p > 0,05$) (таблица 17). Таким образом, несмотря на наличие статистически значимых предикторов в начальной

многофакторной модели, в результате пошагового исключения статистическая значимость предикторов развития кровотечений остается выше 0,05.

Таблица 17

Предполагаемые предикторы развития геморрагических осложнений

Предиктор	Хи-квадрат	P-value
Диагноз	0	1
Доза	1,416	0,493
Адекватность режима дозирования	0,657	0,418
Пол	0,019	0,892
Ингибиторы CYP3A4/5	1,503	0,22
Индукторы CYP3A4/5	0,076	0,782
CYP3A4*22 (rs35599367, C>T)	0,419	0,517
CYP3A5*3 (rs766746, A>G)	0,22	0,639
ABCB1 (rs4148738, C>T)	2,182	0,336
ABCB1 (rs1045642, C>T)	2,346	0,309
Межлекарственные взаимодействия	0,889	0,346
АГ	0,208	0,649
ХСН	0,075	0,784
ИБС	0	1
СД	1,109	0,292
ХБП	0,301	0,583
Анемия, Hb	3,891	0,049
Попадание/непопадание в диапазон	0,633	0,426

Далее была проведена попытка построения модели прогнозирования «попадания» или «непопадания» в терапевтический диапазон концентрации апиксабана в зависимости от различных изученных факторов. В результате

многофакторного логистического регрессионного моделирования получена модель прогноза непопадания в терапевтический диапазон концентрации препарата апиксабан (рисунок 14). Моделирование выполнялось с пошаговым исключением на основании статистики Хи-квадрат Вальда.

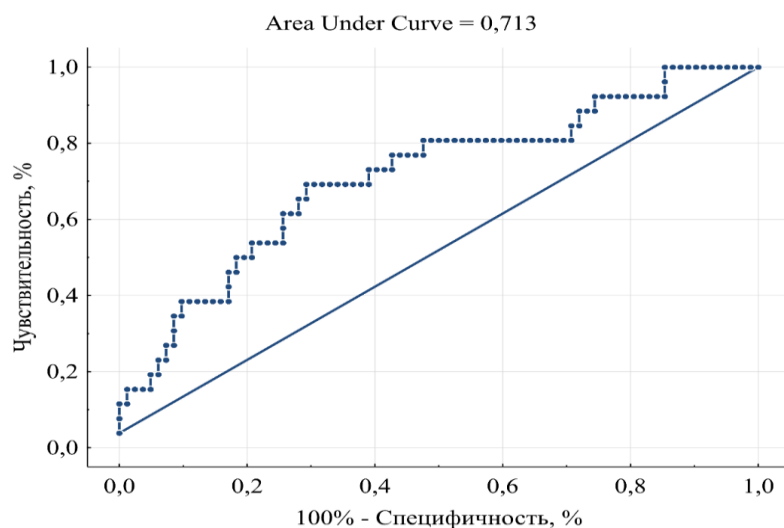


Рисунок 14. Модель прогноза «непопадания» в терапевтический диапазон концентрации препарата апиксабан

Предикторы финальной модели представлены в таблице 18. Полученная модель позволяет прогнозировать непопадание в терапевтический диапазон с точностью 71,3%. При этом прогноз полностью соответствует фактическим данным (Тест Хосмера-Лемешова $p=0,476$).

Таблица 18

Предикторы финальной модели «непопадания» в терапевтический диапазон концентрации апиксабана

Параметр	Коэффициент регрессии $B \pm SE$	Доверительный интервал	Отношение шансов	P
Intercept	3,991 $\pm$ 2,516	[-0,941; 8,922]	—	0,113
Возраст	-0,056 $\pm$ 0,028	[-0,11; -0,002]	0,95 [0,9; 1]	0,043

Продолжение таблицы 18

Параметр	Коэффициент регрессии $B \pm SE$	Доверительный интервал	Отношение шансов	P
Cr Cl Кокрофта-Голта мл в мин	-0,027 $\pm$ 0,012	[-0,051; -0,004]	0,97 [0,95; 1]	0,022
Анемия	1,287 $\pm$ 0,492	[0,322; 2,251]	3,62 [1,38; 9,5]	0,009

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 ($p=0,009$).

3.11 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 человек 22,5 % были мужчинами, а 293 человека 77,5 %

женщинами. Большинство участников были старше 45 лет (54,0%), с опытом работы свыше 10 лет (74,1 %).

Число ординаторов и аспирантов ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России составило 185 человек. Мужчин было 56 (30,3 %), женщин 129 (69,7 %). Большинство респондентов были младше 30 лет (69,7 %).

Таблица 19

Общая характеристика респондентов

Характеристика	Врачи	Ординаторы и аспиранты
п: 563 респондентов	n=378 1. Врач терапевт: n=91 (24,1%) 2. Врач общей практики: n=76 (20,1%) 3. Врач-клинический фармаколог: n=59 (15,6%) 4. Врач-терапевт участковый: n=20 (5,3%) 5. Врач кардиолог: n=40 (10,5%) 6. Врач хирург: n=17 (4,5%) 7. Врач сердечно-сосудистый хирург: n=7 (1,9%) 8. Врач клинической лабораторной диагностики: n=68 (18,0%)	n=185
Пол:	Мужчины: n= 85 (22,5%)	Мужчины: n= 56 (30,3%)
	Женщины: n= 293 (77,5%)	Женщины: n=129 (69,7%)
Возрастная группа:	1. До 30 лет n=36 (9,2 %) 2. От 30 до 35 лет n=38 (10,3%) 3. От 35 до 45 лет n=100 (26,5%) 4. Старше 45 лет n=204 (54,0%)	1. До 30 лет n=129 (69,7%) 2. От 30 до 35 лет n=48 (25,9 %) 3. От 35 до 45 лет n=8 (4,4 %) 4. Старше 45 лет n=0 (0,0%)
Общий стаж работы (для врачей)	1. До 3-х лет n=31 (8,2%) 2. От 3-х до 5 лет n=26 (6,9 %) 3. От 5 до 10 лет n=41 (10,8 %) 4. Свыше 10 лет n=280 (74,1 %)	Не учитывался у врачей, которые только начинают свою клиническую практику.

Осведомленность о фармакогенетическом тестировании

Чтобы изучить осведомленность врачей о фармакогенетическом тестировании мы решили оценить у респондентов уровень их знаний по фармакогенетике от 1 до 10 баллов. Было установлено, что врачи средним 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 (рисунок 15).

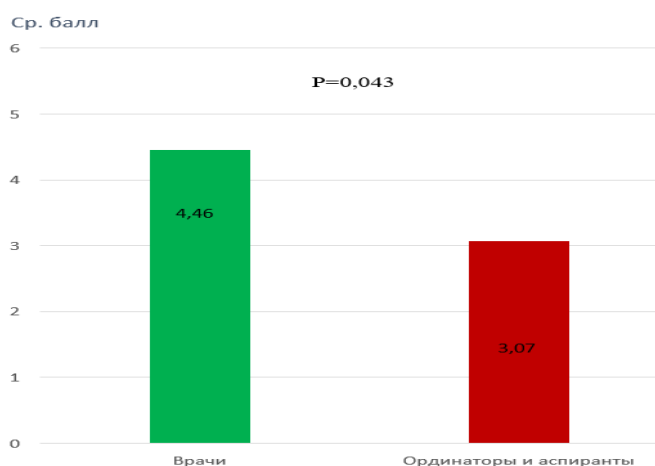


Рисунок 15. Оценка знаний респондентов о фармакогенетическом тестировании

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 (таблица 20). Около 90% респондентов считали, что генетические особенности пациента могут

влиять на его реакцию на лекарственную терапию с точки зрения эффективности и безопасности, $p=0,685$.

Таблица 20

Отношение респондентов к фармакогенетическому тестированию

Ответ на вопрос	Врачи (n=378) Частота (%)	Ординаторы и аспиранты (n=85) Частота (%)	P value
Q1: Я, как медицинский работник считаю, что генетические особенности пациента могут повлиять на его реакцию на лекарственную терапию с точки зрения эффективности и безопасности.			
Согласен	335 (88,6)	168 (90,8)	0,685
Не согласен	13 (3,4)	6 (3,2)	
Затрудняюсь ответить	30 (7,9)	11 (5,9)	
Q2: Пожалуйста, укажите Ваш уровень осведомленности и использования такого ресурса, как PharmGKB?			
Я не знаю об этом ресурсе	261 (69,0)	140 (75,7)	0,120
Я знаю об этом ресурсе	109 (28,8)	39 (21,1)	
Я использую этот ресурс в клинической практике	8 (2,1)	6 (3,2)	
Q3: Был ли у Вас опыт использования фармакогенетического тестирования?			
Да	71 (18,8)	30 (16,2)	0,034
Нет	302 (79,9)	146 (78,9)	
Затрудняюсь ответить	5 (1,3)	9 (4,9)	
Q4: По Вашему мнению, может ли фармакогенетический подход помочь в выборе лекарственного препарата, применяемого у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями?			
Да	309 (81,7)	152 (82,2)	0,380
Нет	6 (1,6)	6 (3,2)	
Затрудняюсь ответить	63 (16,7)	27 (14,6)	

Продолжение таблицы 20

Q5: По Вашему мнению, может ли фармакогенетическое тестирование помочь в использовании пациентами правильных доз лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями?			
Да	299 (79,1)	145 (78,4)	0,913
Нет	14 (3,7)	6 (3,2)	
Затрудняюсь ответить	65 (17,2)	34 (18,4)	
Ответ на вопрос	Врачи (n=378) Частота (%)	Ординаторы и аспиранты (n=85) Частота (%)	P value
Q6: По вашему мнению, может ли фармакогенетический подход предотвратить тяжелые побочные реакции при применении лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями?			
Да	312 (82,5)	144 (77,8)	0,363
Нет	12 (3,2)	6 (3,2)	
Затрудняюсь ответить	54 (14,3)	35 (18,9)	
Q7: По Вашему мнению, может ли использование фармакогенетического тестирования снизить экономическое бремя за счет экономии средств на неэффективное лечение и коррекцию нежелательных реакций?			
Да	265 (70,1)	130 (70,3)	0,580
Нет	31 (8,2)	11 (5,9)	
Затрудняюсь ответить	82 (21,7)	44 (23,8)	
Q9: Готовы ли Вы в своей клинической практике применять фармакогенетические тесты для прогнозирования эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями?			
Да	232 (61,4)	112 (60,5)	0,060
Нет	39 (10,3)	31 (16,8)	
Затрудняюсь ответить	107 (28,3)	42 (22,7)	
Q10: Биоинформатический анализ необходим для клинической интерпретации результатов генетических исследований.			
Согласен	279 (73,8)	152 (82,2)	0,079
Не согласен	9 (2,4)	2 (1,1)	

Врачи

Ординаторы и аспиранты

$P=0,611$

Категория	Врачи	Ординаторы и аспиранты
Пероральные антикоагулянты	184 (48,7 %)	87 (47,0 %)
Антиагреганты	61 (16,1 %)	30 (16,2 %)
Антиангинальные препараты	20 (5,3 %)	16 (8,6 %)
Антиаритмические препараты	94 (24,9 %)	45 (24,3 %)

Рисунок 16. Распределение ответов респондентов на вопрос «По Вашему мнению, для какой группы лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, наиболее необходимо фармакогенетическое тестирование?»

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 для предотвращения тяжелых НР прямых оральных антикоагулянтов (42,3 % vs 33,0 %, $p=0,233$) (рисунок 17).

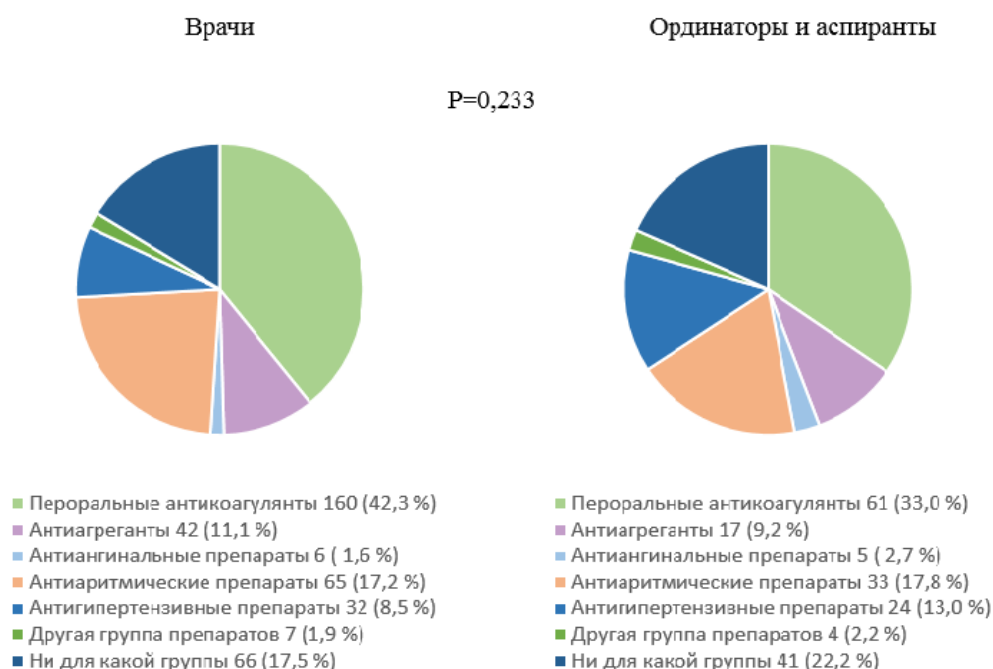


Рисунок 17. Распределение ответов респондентов на вопрос «По вашему мнению, для какой группы препаратов фармакогенетический подход может предотвратить тяжелые побочные реакции при применении лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями?»

Опыт использования фармакогенетического тестирования?

При оценке опыта использования фармакогенетического тестирования, мы выявили, что около 80 % как практикующих врачей, так и аспирантов и

ординаторов не имели опыта применения фармакогенетических тестов в реальной клинической практике, $p=0,034$.

Факторы, препятствующие внедрению фармакогенетических тестов

В своем исследовании мы выявили основные факторы, препятствующие клиническому внедрению фармакогенетических тестов в России. Тремя главными факторами стали незнание врачами фармакогенетики (68,3 % vs 58,8 %, $p=0,015$); отсутствие фармакогенетического тестирования в клинических рекомендациях и стандартах лечения (61,1 % vs 55,1 %, $p=0,175$); а также отсутствие экономического обоснования использования фармакогенетического тестирования (57,9 % vs 53,5 %, $p=0,320$) (рисунок 18).

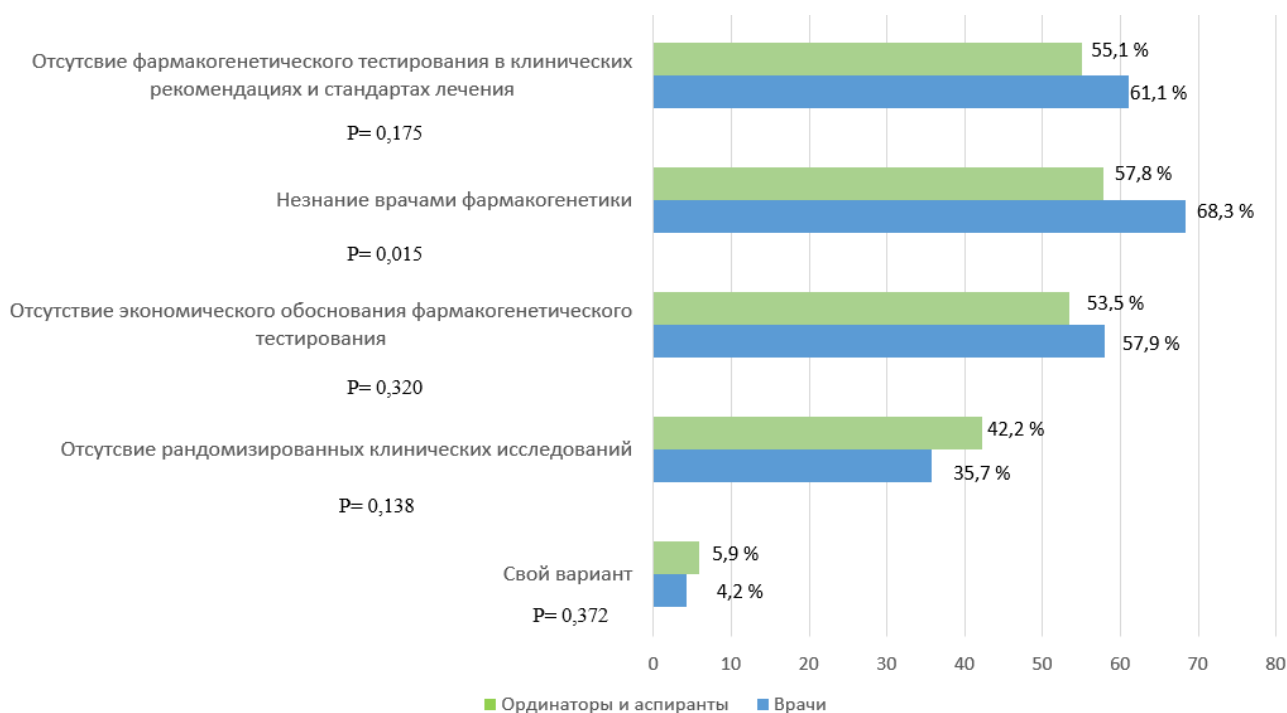


Рисунок 18. Факторы, препятствующие внедрению фармакогенетических тестов в реальную клиническую практику по мнению респондентов

Биоинформатический анализ как инструмент клинической интерпретации результатов генетических исследований.

Большинство как практикующих врачей, так и ординаторов и аспирантов считали, что биоинформатический анализ необходим для клинической интерпретации результатов генетических исследований (73,8 % vs 82,2 %, $p=0,079$), а также необходимо проводить школы по биоинформатике для практикующих врачей в рамках системы непрерывного медицинского образования (77,0 % vs 73,0 %, $p=0,518$).

Способность фармакогенетического тестирования снизить экономическое бремя

Около 70 % респондентов считали, что использование фармакогенетического тестирования может снизить экономическое бремя за счет экономии средств на неэффективное лечение и коррекцию нежелательных реакций $p=0,580$.

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

Мы оценили готовность медицинских работников применять фармакогенетические тесты для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (рисунок 19).

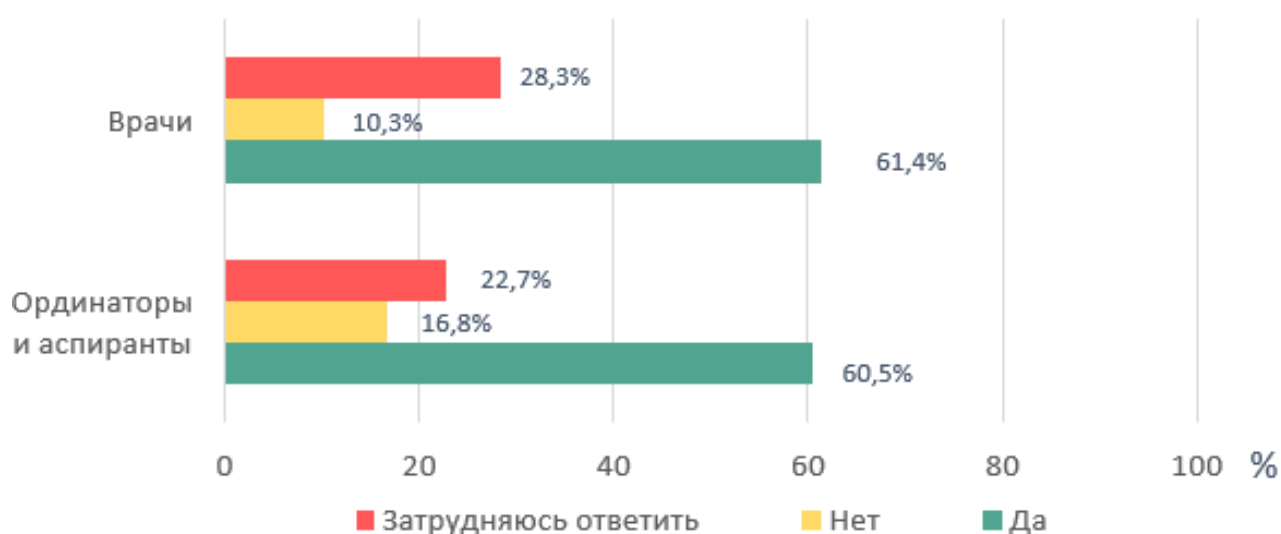


Рисунок 19. Готовность медицинских работников применять фармакогенетические тесты для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Мы выявили, 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 %, $p=0,060$). Результаты социологического исследования, в котором проводилось изучение мнений врачей в России в области фармакогенетики сердечно-сосудистых заболеваний, были опубликованы в научной статье в рецензируемом издании «Pharmacogenomics» в 2022 году [143].

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обсуждение результатов клинической части исследования. На данный момент доказано, что ПОАК, в том числе и апиксабан, являются высокоэффективными средствами лечения и профилактики тромботических осложнений. Однако, нередким побочным эффектом антикоагулянтной терапии является развитие геморрагических осложнений в том числе, потенциально опасных для жизни пациентов. Также нежелательные реакции приводят к ухудшению приверженности лечения, тем самым ухудшая прогноз риска тромбоэмболических осложнений у пациента. Поэтому сейчас активно продолжаются поиски биомаркеров, которые позволили бы назначать антикоагулянтную терапию эффективно и безопасно.

В основном на данный момент времени терапевтический лекарственный мониторинг ПОАК, в том числе и апиксабана рекомендован только для определенного круга пациентов.

До сих пор остается неуточненным диапазон плазменных концентраций для каждого ПОАК (точки отсечения, когда явно повышается риск геморрагических тромбоэмболических осложнений. Возможно этот вопрос требует проведения РКИ в будущем. Для апиксабана существуют данные по плазменным концентрациям, опубликованные Leil T.A. с соавт., Wieland E с соавт. [144]. Это оказались сходные диапазоны концентраций (107 (56-203) нг/мл для стандартной дозы апиксабана и 56 (24-103) для сниженной) [134, 145]. В одном из исследований было показано, что уровень апиксабана выше 130 нг/мл значительно повышает риск кровотечений ($p < 0,01$) [146]. Однако, в другом исследовании Bhagirath V.C. с соавт. установили, что концентрация апиксабана выше 230 нг/мл ассоциировалась с 20-процентным увеличением риска кровотечения [147]. В нашем исследовании был выбран диапазон плазменных концентраций 41-230 нг/мл согласно практическому руководству Европейской ассоциации сердечного ритма, 2018 г., по использованию пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, у пациентов с фибрилляцией предсердий. Анализ

результатов определения $C_{min,ss}$ апиксабана показал, что в выборке нашего исследования 24,1 % пациентов не укладывались в терапевтический диапазон плазменных концентраций.

В ходе проведения многофакторного логистического регрессионного моделирования удалось получить модель прогноза непопадания в терапевтический диапазон концентраций апиксабана. Возраст снижал вероятность недостижения терапевтического диапазона в среднем на 5,3% на каждое увеличение года ($p=0,043$). Скорость клубочковой фильтрации также ассоциировалась с более низкой вероятностью «недостижения» терапевтического диапазона – риск снижался в среднем на 3,1% на каждое увеличение СКФ на 1 мл/мин ($p=0,022$). Это согласуется с фактом того, что функция почек может влиять на фармакокинетику апиксабана с учетом почечной экскреции апиксабана (около 30 %). Также в недавнем отечественном исследовании, Сычев Д.А. с соавт. показали, что концентрация апиксабана в плазме крови могут зависеть от стадии ХБП [130].

Было обнаружено, что наличие анемии увеличивает вероятность «недостижения» терапевтического диапазона в среднем в 3,62 раза ($p=0,009$). Кроме того, известно, что у пациентов, принимающих ПОАК, с умеренной или тяжелой анемией риск кровотечений выше по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина [148].

Увеличение количества клинических исследований помогают нам понять влияние клинических и генетических факторов на изменение лекарственного ответа на ПОАК. Разработка алгоритмов, учитывающих эти факторы, могла бы помочь в персонализации антикоагулянтной терапии. Например, для варфарина были разработаны и внедрены в практику алгоритмы режима дозирования на основе фармагенетического подхода [149]. Однако для того, чтобы эти достижения принесли пользу всем, исследования должны охватывать различные этнические группы населения. На данный момент для ПОАК существенно не хватает исследований, изучающих влияние фармакогенетики на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии.

В проведенном нами исследовании, мы не нашли значимого влияния носительства *CYP3A4**22 (rs35599367, C>T), *CYP3A5**3 (rs 766746, A>G) и *ABCB1* (rs1045642, C>T) на значения фармакокинетику апиксбана ($C_{min,ss} / D$). Но следует отметить, что значимым ограничением является то, что полиморфизм rs1045642 C>T гена *ABCB1* по распространенности значимо отличался от распределения по Харди-Вайнбергу. С учетом этого полученные данные не могут быть экстраполированы на популяцию в целом. Однако, нами была выявлена связь между носительством генотипа *ABCB1* rs4148738 C>T и значением $C_{min,ss} / D$ апиксбана.

В исследовании мы также не смогли найти статистически значимого влияния фармакогенетических факторов на риски развития кровотечений. Этот факт подтверждался и проведением регрессионного анализа.

Что касемо общемировых данных, то вероятно *ABCB1* является наиболее часто исследуемым геном для оценки взаимосвязи носительства конкретных аллельных вариантов с риском НР на фоне терапии ПОАК, и прежде всего – кровотечений [142]. Предыдущие небольшие исследования показали, что минорный аллель *ABCB1* rs4148738 был связан с более низкими пиковыми концентрациями апиксбана и более низким риском кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию апиксбаном [19]. Однако, эти результаты не подтвердились в более крупном исследовании, в котором проанализировали данные пациентов, участвовавших в третьей фазе крупного клинического исследования апиксбана [150]. В нашем исследовании мы обнаружили, что у пациентов с генотипом СТ rs4148738 C>T гена *ABCB1* значение $C_{min,ss} / D$ было выше, чем у пациентов носителей гомозиготы ТТ, что скорее похоже на результаты, полученные *Dimatteo с соавт.* [19].

Если говорить про полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации *CYP3A4/5*, то наиболее изучена роль нефункционального аллеля G варианта rs776746 гена *CYP3A5*. В то же время у гетерозиготных носителей (генотип AG) метаболическая активность фермента умеренно снижена из-за носительства одного нефункционального аллеля G, а у гетерозиготных

носителей (*CYP3A5**3, генотип GG) изофермент *CYP3A5* не экспрессируется вовсе. Это может рассматриваться как один из факторов риска развития нежелательных реакций (в частности, кровотечений) при приеме апиксабана [20]. *Ueshima S с соавт.* обнаружили, что пациенты с ФП и гомозиготным генотипом ТТ варианта rs776746 гена *CYP3A5* могли иметь пониженные значения концентрации апиксабана в крови по сравнению с пациентами с генотипами СС и СТ. Следовательно, носительство аллеля Т может быть связано с повышенным клиренсом апиксабана [20]. В клиническом исследовании третьей фазы ARISTOTLE авторы не повторили результаты исследования *Ueshima S с соавт.* [150]. В российском исследовании *Крюкова А. с соавт.* не было найдено ассоциаций между фармакокинетикой апиксабана и полиморфизмом гена *CYP3A5* rs776746 [124]. Результаты нашего исследования показали, что носительство аллельных вариантов *CYP3A4**22 (rs35599367, C>T) и *CYP3A5**3 (rs776746, A>G) не влияло на значения $C_{min,ss}/D$ апиксабана и риски развития геморрагических осложнений, что согласуется с результатами исследований, приведенных выше. Тем не менее дозирование апиксабана следует проводить с осторожностью и мониторировать нежелательные побочные реакции у пациентов, не экспрессирующих *CYP3A5* (гомозиготных носителей нефункциональных аллелей). Стоит отметить, что в нашем исследовании 91 % пациентов были носители генотипа GG *CYP3A5**3 A>G и они чаще «не попадали» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана ($p=0,042$).

При отсутствии возможности измерения активности Ха-фактора и равновесных концентраций ПОАК, доступной опцией для оценки безопасности и эффективности применения ПОАК в условиях стационара может быть измерение АЧТВ и ПВ [142]. Дабигатран может в большей степени удлинять АЧТВ, ривароксабан - протромбиновое время [137]. В терапевтических дозах апиксабан вызывает небольшое удлинение АЧТВ и ПВ, но имеет высокую степень вариабельности [137]. Однако существует умеренная корреляция между концентрацией ПОАК и наблюдаемым изменением гемостаза. В нашем исследовании мы хотели оценить влияние полиморфных вариантов *CYP3A4**22

(c.522-191C>T, rs35599367), CYP3A5*3 (c.219-237A>G, rs776746), ABCB1 rs1045642 (c.3435T>C) и rs4148738 (c.2692-2236C>T) на показатели АЧТВ и ПВ. В конечном итоге, мы установили, что у носителей гомозиготного генотипа TT rs1045642) C>T гена ABCB1 значение ПВ была статистически значимо выше, чем у пациентов с генотипом CT ($p=0,044$), что может быть важным для клинической практики с учетом невысокой стоимости данного анализа.

Необходимо понимать, что фармакологический ответ на ПОАК у разных пациентов зависит не только от генетических, но и от ряда других факторов, например, возраста, расы, пола, наличия вредных привычек, сопутствующих заболеваний, и совместного применения с другими препаратами [80]. 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 [97]. В другом исследовании женский пол независимо ассоциировался с повышением в 1,2 раза концентраций апиксабана [99]. В нашем исследовании мы не нашли достоверных различий между концентрациями у мужчин и женщин, что могло быть связано с недостаточной мощностью исследования. Однако, значения $C_{min,ss}/D$ у женщин были выше, чем у мужчин, что скорее согласуется с ранее опубликованными исследованиями.

Ожидается, что к 2060 году численность пожилого населения (65 лет и старше) удвоится. Множественные сопутствующие заболевания (включая ФП, требующую назначения ПОАК) и широкое распространение полипрагмазии, предрасполагают эту группу населения к межлекарственным взаимодействиям и побочным реакциям [151]. В одном из исследований было показано, что у пациентов старше 65 лет вне зависимости от пола отмечались более высокие значения концентрации апиксабана в крови (среднее значение AUC было на 32% выше, чем у более молодых пациентов) [97]. Это согласуется с данными нашего исследования, где мы наблюдали тенденцию повышения равновесных концентраций апиксабана у пациентов старше 75 лет.

На данный момент коррекция дозы ПОАК на основании только индекса массы тела (ИМТ) не рекомендуется [8, 95]. Что касается апиксабана, то в одном из

исследований указывалось на то, что 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, а при массе тела менее 50 кг концентрация апиксабана была на 30% выше в сравнении с пациентами со средней массой тела [92]. Однако, эти эффекты считались незначительными и вряд ли имели клиническое значение по мнению авторов [92]. В нашем исследовании масса тела пациентов не влияла на значения $C_{min,ss}/D$ апиксабана.

С учетом того, что почечная экскреция апиксабана составляет около 27% от его общего клиренса, мы можем ожидать лишь незначительное влияние функции почек на фармакокинетику апиксабана даже при наличии терминальной почечной недостаточности [61]. М. Chang и соавт. изучали фармакокинетику апиксабана у пациентов как с нормальной функцией почек, так и у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [152]. Ученые установили связь между снижением функции почек и фармакокинетикой аксабана (происходило сильное увеличение AUC при тяжелом нарушении почечной функции), при этом $C_{max,ss}$ не увеличивалась, что позволило авторам дать практическую рекомендацию не корректировать дозу апиксабана лишь на основе функции почек [152]. В нашем исследовании мы также не обнаружили влияния функции почек на $C_{min,ss}/D$ апиксабана. Однако, на данный момент не так много данных, чтобы однозначно сделать такой вывод.

Также в нашем исследовании мы установили то, что пациенты, получающие сниженную дозу апиксбана, имели более высокую плазменную концентрацию апиксабана, чем пациенты, получающие другие дозы согласно инструкции. Это могло быть обусловлено коморбидностью пациентов этой группы, большей частотой назначения ингибиторов CYP3A4/P-гр (33,3% vs 29,8% vs 2,2%) $p=0,001$, а также более низкой СКФ по Кокрофту-Голту (36,4 мл/мин/1,73м² vs 63,0 мл/мин/1,73м² vs 78,6 мл/мин/1,73м²) $p=0,001$ соответственно.

Индекс рациональности применения ЛС (MAI – Medication Appropriateness Index) – стандартизированный показатель, позволяющий оценить соответствие

элементов фармакотерапии целям лечения, риск взаимодействия ЛС и возникновения нежелательных лекарственных реакций [153]. Индекс MAI используется в различных клинических сценариях для оценки рациональности применения различных препаратов, в том числе и ПОАК. Так в исследовании Zhang с соавт. у более чем у 1/3 пациентов был назначен неподходящий ПОАК. Апиксабан и дабигатран в основном применялись в неправильных дозах. Снижение функции почек, диагноз фибрилляции предсердий и назначения хирургов были независимо связаны с неправильным назначением ПОАК. Для улучшения надлежащего назначения ПОАК необходимы образовательные мероприятия или присутствие клинического фармаколога, который мог бы анализировать лекарственную терапию надлежащим образом [154]. В нашем исследовании неадекватный режим дозирования апиксабана привел к двухкратному увеличению индекса $C_{min,ss} / D$, при этом не было обнаружено увеличения риска кровотечений у пациентов. Можно сделать вывод, что индекс MAI может помочь клиницистам правильно назначать антикоагулянтную терапию ПОАК для повышения ее эффективности и безопасности.

Многие препараты, могут достаточно сильно индуцировать/ингибировать CYP3A4, так и P-gp и таким образом влиять на фармакокинетику апиксабана, данный факт подтверждают многочисленные клинические исследования [155]. В проведенном диссертационном исследовании, было установлено что минимальная равновесная концентрация апиксабана в группе пациентов, принимающих ингибиторы CYP3A4/P-gp была в 3 раза выше, чем в группе контроля, что еще раз подтверждает важность оценки межлекарственных взаимодействий при назначении ПОАК. При этом отсутствовало влияние ингибиторов CYP3A4/P-gp на риски развития кровотечений у пациентов с неклапанной ФП и ТГВ.

Обсуждение результатов социологической части исследования. Проведенное нами анкетирование показало, что врачи в России в целом очень положительно относятся к внедрению фармакогенетического тестирования в клиническую практику и готовы использовать его в своей работе. Опрос китайских врачей и фармацевтов, а также опрос врачей в США показывают, что врачи

принимают основной постулат о том, что фармакогеномика имеет клиническое значение, а респонденты, также как и в России, положительно относятся к использованию фармакогенетического тестирования в своей практике [156, 157].

Опрос в Соединенных Штатах показал, что 97,6% врачей считают, что наследственные факторы могут влиять на лекарственную терапию, в то время как опрос фармацевтов в Нидерландах показал, что 99,7% респондентов считают, что на медикаментозную терапию могут влиять генные профили пациентов [156, 158]. Результаты нашего опроса показали, что российские врачи имеют более низкий уровень осведомленности о генетических особенностях пациента, которые могут влиять на его реакцию на лекарственную терапию с точки зрения эффективности и безопасности. Однако большинство респондентов считали, что фармакогенетическое тестирование может помочь в использовании пациентами правильных доз лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (79,1% vs 78,4%, $p=0,913$), а также предотвратить тяжелые побочные реакции (82,5% vs 77,8%, $p=0,363$). В этом российские врачи солидарны с нидерландскими фармацевтами. Данные опроса в Нидерландах свидетельствовали о том, что около 80% фармацевтов считали, что фармакогенетическое тестирование может предотвратить получение пациентами неправильного препарата или дозы, а также может определить, какой препарат или доза является наиболее эффективным для пациента и что фармакогенетическое тестирование может свести к минимуму риск неблагоприятных побочных эффектов [158].

Кроме того, как врачи, так и ординаторы с аспирантами в России считали, что использование фармакогенетического тестирования может снизить экономическое бремя за счет экономии средств на неэффективное лечение и коррекцию нежелательных реакций, наоборот, в Китае большинство опрошенных врачей и фармацевтов не согласны с тем, что фармакогенетическое тестирование может снизить экономическую нагрузку на пациентов [157].

Не смотря на то, что, в целом, врачи в России положительно относятся к фармакогенетическому тестированию, существуют факторы, которые мешают

скорому внедрению в клиническую практику фармакогенетических тестов. К ним относятся острое незнание врачами фармакогенетики (68,3% vs 58,8%, $p=0,015$); отсутствие фармакогенетического тестирования в клинических рекомендациях и стандартах лечения (61,1% vs 55,1%, $p=0,175$), а также отсутствие экономического обоснования использования фармакогенетического тестирования (57,9% vs 53,5%, $p=0,320$). Обучение врачей будет иметь решающее значение для ускорения распространения фармакогенетического тестирования в клинической практике в России. Тем более, что на данный момент у врачей есть понимание того, что генетические вариации влияют на реакцию человека на конкретный препарат. Кроме того, большая проблема заключается в отсутствии фармакогенетических тестов в России, невозможности их приобретения, непонимания врачами, каким образом данные тесты интерпретировать и применять для каждого конкретного пациента. Возможно, необходимо пересмотреть учебные программы медицинских вузов, чтобы обеспечить более глубокое освещение фармакогеномики в ходе медицинского образования [159, 160]. Также довольно актуальным было бы создание онлайн-ресурса в России, который стал бы центром знаний о фармакогенетическом тестировании, сформулировал отраслевой стандарт и руководство по применению фармакогенетических тестов, построил бы общую систему поддержки принятия решений и обучения, предложил рекомендации по индивидуальной терапии заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированная медицина является перспективным направлением в стратегии научно-технологического развития в России до 2035 года, при этом в приоритете фундаментальные и прикладные исследования в области медицины, включающие геномные исследования. Поэтому персонализированное назначение антикоагулянтной терапии ПОАК является на сегодняшний день актуальной проблемой, так как до сих пор антикоагулянты могут вызывать серьезные НР в виде кровотечений пациентов. Данное исследование было посвящено усовершенствованию лечения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном. И основной целью исследования было прогнозирование индивидуальных особенностей параметров фармакокинетики апиксабана на основе фармакогенетического подхода в условиях многопрофильного стационара, так как до 50 % фармакологического ответа на лекарственное средство может быть обусловлено генетическими особенностями пациента [161].

В настоящее время проведено небольшое количество отечественных исследований, посвященных данному вопросу. Хотя как показала социологическая часть нашего исследования у врачей в России существует определенный запрос на использование фармакогенетического тестирования в своей клинической практике. К тому же большинство опрошенных нами врачей считали, что использование фармакогенетических тестов может предотвратить тяжелые побочные реакции именно при применении прямых оральных антикоагулянтов. Однако русские врачи ощущают острую нехватку знаний по фармакогенетике. В России на данный момент отсутствуют клинические рекомендации и стандарты лечения для проведения фармакогенетических тестов, что мешает их более быстрому внедрению в клиническую практику.

Что касается клинической части исследования, то в первую очередь была проведена оценка влияния полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты биотрансформации (CYP3A4, CYP3A5), а также белка-переносчика (P-gp) на

остаточную равновесную концентрацию апиксабана и развитие кровотечений у пациентов с ФП и ТГВ. В выборке была установлена частота и структура геморрагических осложнений. Всего было зафиксировано 36 (33,3%) геморрагических событий, большинство кровотечений относилось к малым кровотечениям.

В конечном итоге у обследованных пациентов была обнаружена ассоциация между носительством генотипа *ABCB1* (rs4148738)C>T и C_{min,ss} /D апиксабана $p=0,018$. Однако, не удалось обнаружить никакого влияния других полиморфизмов генов. Также ни один из полиморфизмов *CYP3A4**22 (rs35599367)C>T, *CYP3A5**3 A>G, *ABCB1* (rs1045642) C>T, *ABCB1* (rs4148738)C>T не влиял на риски развития геморрагических осложнений ($p>0,05$). При этом важной деталью может быть то, что носители гомозиготного генотипа GG *CYP3A5**3 A>G статистически значимо ассоциировались с более высокой частотой «непопадания» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана ($p=0,042$). А как известно аллель G является нефункциональной. За счет этого метаболизм апиксабана может быть нарушен и это может являться фактором риска развития нежелательных реакций (в частности, кровотечений) при приеме апиксабана.

Также была проведена оценка влияния генетических факторов на показатели коагулограммы (ПВ и АЧТВ) с учетом того, что доступной опцией для оценки безопасности и эффективности применения ПОАК в условиях стационара может быть измерение именно АЧТВ и ПВ. Было обнаружено влияние носительства полиморфизма гена *ABCB1* (rs1045642) C>T на значение ПВ. Носители гомозиготного генотипа ТТ имели более высокие значения ПВ, чем носители гетерозиготного генотипа СТ ($p=0,044$). Однако, стоит отметить, что полиморфизм гена *ABCB1* (rs1045642) C>T по распространенности значимо отличался от распределения по Харди-Вайнбергу, что не позволяет экстраполировать полученные данные на популяцию в целом. Другие биомаркеры не продемонстрировали значимых ассоциаций.

Среди негенетических факторов, которые могли повлиять на фармакокинетику апиксабана у пациентов с ФП и ТГВ, значимыми оказались

прием ингибиторов CYP3A4 и P-gr и неадекватный режим дозирования. Остаточная равновесная концентрация, скорректированная по дозе у пациентов, принимающих ингибиторы CYP3A4/P-gr, была в 3 раза выше, чем в группе контроля ($p=0,001$). Также неадекватный режим дозирования ассоциировался с более высоким уровнем $C_{min,ss}/D$, чем у пациентов с адекватным режимом дозирования ($p=0,049$).

Однако, не было обнаружено влияния негенетических факторов (пол, возраст, масса тела, режим дозирования и его адекватность, межлекарственные взаимодействия) на риски развития геморрагических осложнений ($p>0,05$).

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

Также удалось с помощью многофакторного логистического регрессионного моделирования получить модель прогноза непопадания в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана. Наиболее значимыми факторами риска являлись возраст ($p=0,043$), СКФ по Кокрофту-Голту мл/мин ($p=0,022$) и наличие анемии ($p=0,009$).

Ограничением данного диссертационного исследования является небольшой объем выборки для того, чтобы оценить влияние фармакогенетических факторов на развитие геморрагических осложнений. Так же не удалось оценить влияние препаратов-индукторов CYP3A4 и P-gr из-за малого количества пациентов с приемом таких препаратов. Также ограничением нашего исследования стало то, что распределение частот аллелей *ABCB1* (rs1045642) C>T не соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,000029$), что не позволяет полностью экстраполировать результаты нашего исследования на популяцию. Однако следует заметить, что пациенты, принявшие участие в исследовании, не были друг другу родственниками.

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 *CT ABCB1* (rs4148738) C>T значение $C_{min,ss}/D$, было выше, чем у пациентов с генотипом *TT* (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 *TT ABCB1* (rs1045642) C>T значение ПВ было статистически значимо выше, чем у генотипа *CT* (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-gr*), 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 СОКРАЩЕНИЙ

AUC — площадь под кривой

$C_{min,ss}/D$ — остаточная равновесная концентрация, скорректированная относительно суточной дозы

$C_{max,ss}$ — максимальная концентрация в плазме крови

$C_{min,ss}$ — минимальная концентрация в плазме крови

CrCl — Клиренс креатинина

FDA — управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств

ISMP — институт безопасной лекарственной практики

ISTH — Международное общество тромбоза и гемостаза

GWAS – полногеномное ассоциативное исследование

MAI — модифицированный индекс рациональности применения лекарственных средств

WMD – взвешенная средняя разница

P-gr — P-гликопротеин

SNP — однонуклеотидный полиморфизм

ABK – антагонисты витамина К

АГ – артериальная гипертензия

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ББ – бета-блокаторы

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ВЭЖХ МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрической детекцией

ВЧК – внутричерепное кровоизлияние

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибиторы АПФ

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонного насоса

КК — клиренс креатинина

МНО – международное нормализованное отношение

НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты

НР – нежелательная реакция

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

ПОАК — прямые оральные антикоагулянты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПВ – протромбиновое время

ПТС – посттромбофлебитический синдром

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СД – сахарный диабет

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТИА — транзиторная ишемическая атака

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФГ – фармакогенетика

ФД – фармакодинамика

ФК – фармакокинетика

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП — хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andrade J. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation / J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev [et al.] // Circulation Research. – 2014. – Vol. 114. – № 9. – P. 1453-1468.
2. Chugh S.S. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S. S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – № 8. – P. 837-847.
3. Dieleman J.L. US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996-2016 / J. L. Dieleman, J. Cao, A. Chapin [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – № 9. – P. 863-884.
4. Benjamin E.J. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – № 10. – P. 946-952.
5. Migdady I. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review/ I. Migdady, A. Russman, A. B. Buletko // Seminars in Neurology. – 2021. – Vol. 41. – № 4. – P. 348-364.
6. Di Minno A. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions / A. Di Minno, B. Frigerio, G. Spadarella [et al.] // Blood Reviews. – 2017. – Vol. 31. – № 4. – P. 193-203.
7. Gómez-Outes A. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants / A. Gómez-Outes, A. I. Terleira-Fernández, R. Lecumberri [et al.] // Thrombosis Research. – 2014. – Vol. 134. – № 4. – P. 774-782.
8. Thompson L.E. Personalizing Direct Oral Anticoagulant Therapy for a Diverse Population: Role of Race, Kidney Function, Drug Interactions and Pharmacogenetics / L. E. Thompson, B. H. Davis, R. Narayan [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2023. – Vol. 113. – № 3. – P. 585-599.
9. Kruger P. C. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management / P. C. Kruger, J. W. Eikelboom, J. D. Douketis [et al.] // The Medical journal of Australia. – 2019. – Vol. 210. – № 11. – P. 516-524.

10. Iorio A. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review / A. Iorio, C. Kearon, E. Filippucci [et al.] // Archives of internal medicine. – 2010. – Vol. 170. – № 19. – P. 1710-1716.
11. Galanaud J. P. Epidemiology of the post-thrombotic syndrome/ J.P. Galanaud, M. Monreal, S.R. Kahn// Thrombosis research. – 2018. – Vol. 164. – P. 100-109.
12. Wallace R. Venous thromboembolism management practices and knowledge of guidelines: a survey of Australian haematologists and respiratory physicians / R. Wallace, M.A. Anderson, K. See [et al.] // Internal medicine journal. – 2017. – Vol. 47. – № 4. – P. 436-446.
13. Wang L. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies / L. Wang, D. Zhang, N. Raghavan [et al.] // Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals. – 2010. – Vol. 38. – № 3. – P. 448-458.
14. Raghavan N. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans / N. Raghavan, C. E. Frost, Z. Yu [et al.] // Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals. – 2009. – Vol. 37. – № 1. – P. 74-81.
15. Roşian A.N. Interindividual Variability of Apixaban Plasma Concentrations: Influence of Clinical and Genetic Factors in a Real-Life Cohort of Atrial Fibrillation Patients / A.N. Roşian, Ş. H. Roşian, B. Kiss [et al.] // Genes. – 2020. – Vol. 11. – № 4. – P. 438.
16. Lähteenmäki J. Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users / J. Lähteenmäki, A.-L. Vuorinen, J. Pajula [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2021. – Vol. 110. – № 3. – P. 768-776.
17. Geller A.I. Emergency Visits for Oral Anticoagulant Bleeding / A. I. Geller, N. Shehab, M. C. Lovegrove [et al.] // Journal of General Internal Medicine. – 2020. – Vol. 35. – № 1. – P. 371-373.
18. Eikelboom J.W. Laboratory Monitoring of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation: A Review / J. W. Eikelboom, D. J. Quinlan, J. Hirsh [et al.] // JAMA cardiology. – 2017. – Vol. 2. – № 5. – P. 566-574.

19. Dimatteo C. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability / C. Dimatteo, G. D'Andrea, G. Vecchione [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2016. – Vol. 145. – P. 24-26.
20. Ueshima S. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation / S. Ueshima, D. Hira, R. Fujii [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2017. – Vol. 27. – № 9. – P. 329-336.
21. Cross B. Being precise with anticoagulation to reduce adverse drug reactions: are we there yet? / B. Cross, R. M. Turner, J. E. Zhang, M. Pirmohamed // *The Pharmacogenomics Journal*. – 2024. – Vol. 24. – № 2. – P. 7.
22. Mannucci P.M. Old and new anticoagulant drugs: A minireview / P. M. Mannucci, M. Franchini // *Annals of Medicine*. – 2011. – Vol. 43. – Old and new anticoagulant drugs. – № 2. – P. 116-123.
23. Yusuf S. INTERHEART Study Investigators Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2004. – Vol. 364. – № 9438. – P. 937-952.
24. O'Donnell M.J. INTERSTROKE investigators Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M. J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2010. – Vol. 376. – № 9735. – P. 112-123.
25. Eikelboom J.W. New anticoagulants / J. W. Eikelboom, J. I. Weitz // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – № 13. – P. 1523-1532.
26. Hirsh J. Heparin / J. Hirsh // *The New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 324. – № 22. – P. 1565-1574.
27. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs / J. Hirsh // *The New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 324. – № 26. – P. 1865-1875.
28. Mannucci P.M. Venous thrombosis and anticoagulant therapy / P. M. Mannucci, L. Poller // *British Journal of Haematology*. – 2001. – Vol. 114. – № 2. – P. 258-270.

29. Hirsh J. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / J. Hirsh, K. A. Bauer, M. B. Donati [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 133. – № 6 Suppl. – P. 141S-159S.
30. Петров В.И. Эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов при венозных тромбозах и тромбоэмболических осложнениях: не прямые сравнения. / В. И. Петров, О. В. Шаталова, В. С. Горбатенко [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2016. – Т. 9. – № 3. – С. 3-7.
31. Aguilar M.I. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks / M. I. Aguilar, R. Hart // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2005. – № 3. – P. CD001927.
32. Connolly S.J. RE-LY Steering Committee and Investigators Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 361. – № 12. – P. 1139-1151.
33. Ahrens I. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease I. Ahrens, G. Y. H. Lip, K. Peter // Thrombosis and Haemostasis. – 2010. – Vol. 104. – № 1. – P. 49-60.
34. Gurewich V. Ximelagatran--promises and concerns / V. Gurewich // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – № 6. – P. 736-739.
35. Государственный Российский реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 11.07.2024).
36. Mekaj Y.H. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events // Y. H. Mekaj, A. Y. Mekaj, S. B. Duci, E. I. Miftari // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2015. – Vol. 11. – P. 967-977.
37. Barnes G.D. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use / G. D. Barnes, E. Lucas, G. C. Alexander, Z. D. Goldberger // The American Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 128. – № 12. – P. 1300-1305.e2.

38. Patel, M. R. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365, № 10. – P. 883-891.
39. Giugliano R.P. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / R. P. Giugliano, C. T. Ruff, E. Braunwald [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369. – № 22. – P. 2093-2104.
40. Granger C.B. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger, J. H. Alexander, J. J. V. McMurray [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365. – № 11. – P. 981-992.
41. Schulman S. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients / S. Schulman, C. Kearon // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2005. – Vol. 3. – № 4. – P. 692-694.
42. Schulman S. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism / S. Schulman, C. Kearon, A. K. Kakkar [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 361. – № 24. – P. 2342-2352.
43. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism / EINSTEIN Investigators, R. Bauersachs, S. D. Berkowitz [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 363. – № 26. – P. 2499-2510.
44. Agnelli G. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism / G. Agnelli, H. R. Buller, A. Cohen [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369. – № 9. – P. 799-808.
45. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism/ Hokusai-VTE Investigators, H. R. Büller, H. Décousus [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369. – № 15. – P. 1406-1415.
46. Gómez-Outes A. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / A. Gómez-Outes, A. I.

Terleira-Fernández, R. Lecumberri [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2014. – Vol. 134. – № 4. – P. 774-782.

47. Waranugraha Y. Direct comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of real-world evidences/ Y. Waranugraha, A. Rizal, M. F. R. Syaban [et al.] // *The Egyptian heart journal: (EHJ): official bulletin of the Egyptian Society of Cardiology*. – 2021. – Vol. 73. – № 1. – P. 70.

48. Петров В.И. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных с венозными тромбоемболическими осложнениями: мета-анализ / В. И. Петров, О. В. Шаталова, В. С. Горбатенко [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – Т. 12. – Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных с венозными тромбоемболическими осложнениями. – № 1. – С. 31-39.

49. Chen A. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges/ A. Chen, E. Stecker, B. A Warden // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9. – № 13. – P. e017559.

50. January C.T. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons / C. T. January, L. S. Wann, H. Calkins [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – № 2. – P. e125-e151.

51. Попова Л.В. Рекомендации по применению прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий (по материалам Европейской Ассоциации по изучению ритма сердца, 2018 г.) / Л. В. Попова, Т. Б. Кондратьева, М. Б. Аксенова [и др.]// *Кардиология*. – 2019. – Т. 59. – № 5. – С. 68-79.

52. Eriksson B.I. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development / B. I. Eriksson, D. J. Quinlan, J. I. Weitz // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2009. – Vol. 48. – № 1. – P. 1-22.

53. Byon W. Regional Gastrointestinal Absorption of Apixaban in Healthy Subjects / W. Byon, S. Nepal, A. E. Schuster [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 58. – № 7. – P. 965-971.
54. Vakkalagadda B. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa / B. Vakkalagadda, C. Frost, W. Byon [et al.] // *American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions*. – 2016. – Vol. 16. – № 2. – P. 119-127.
55. Song Y. Evaluation of Crushed Tablet for Oral Administration and the Effect of Food on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Adults / Y. Song, M. Chang, A. Suzuki [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2016. – Vol. 38. – № 7. – P. 1674-1685.e1.
56. Frost C. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects / C. Frost, J. Wang, S. Nepal [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 75. – № 2. – P. 476-487.
57. Song Y. Relative Bioavailability of Apixaban Solution or Crushed Tablet Formulations Administered by Mouth or Nasogastric Tube in Healthy Subjects / Y. Song, X. Wang, I. Perlstein [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2015. – Vol. 37. – № 8. – P. 1703-1712.
58. He K. Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor / K. He, J. M. Luettgen, D. Zhang [et al.] // *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. – 2011. – Vol. 36. – № 3. – P. 129-139.
59. Савинова А.В. Фармакокинетика и фармакогенетика аликсабана / А.В. Савинова, М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2020. – Т. 16. – № 5. – С. 852-860.
60. Zhang D. Characterization of efflux transporters involved in distribution and disposition of apixaban / D. Zhang, K. He, J. J. Herbst [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*. – 2013. – Vol. 41. – № 4. – P. 827-835.
61. Byon W. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review / W. Byon, S. Garonzik, R. A. Boyd, C. E. Frost // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2019. – Vol. 58. – № 10. – P. 1265-1279.

62. Hakeam H.A. Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants (DOACs) / H. A. Hakeam, N. Al-Sanea // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2017. – Vol. 43. – № 3. – P. 343-351.
63. Bratsos S. Pharmacokinetic Properties of Rivaroxaban in Healthy Human Subjects/ S. Bratsos // *Cureus*. – Vol. 11. – № 8. – P. e5484.
64. Stampfuss J. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban / J. Stampfuss, D. Kubitz, M. Becka, W. Mueck // *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2013. – Vol. 51. – № 7. – P. 549-561.
65. Mueck W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban/ W. Mueck, J. Stampfuss, D. Kubitz, M. Becka // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2014. – Vol. 53. – № 1. – P. 1-16.
66. Qamar A. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease / A. Qamar, M. Vaduganathan, N. J. Greenberger, R. P. Giugliano // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71. – № 19. – P. 2162-2175.
67. Kubitz D. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor / D. Kubitz, A. Roth, M. Becka [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 76. – № 1. – P. 89-98.
68. Ashton V. The Pharmacology, Efficacy, and Safety of Rivaroxaban in Renally Impaired Patient Populations / V. Ashton, S. Kerolus-Georgi, K. T. Moore // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 61. – № 8. – P. 1010-1026.
69. Moj D. Comprehensive Whole-Body Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Dabigatran Etxilate, Dabigatran and Dabigatran Glucuronide in Healthy Adults and Renally Impaired Patients / D. Moj, H. Maas, A. Schaeftlein [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2019. – Vol. 58. – № 12. – P. 1577-1593.
70. Stangier J. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor / J. Stangier, A. Clemens // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis: Official Journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2009. – Vol. 15 Suppl 1. – P. 9S-16S.

71. Blech S. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans / S. Blech, T. Ebner, E. Ludwig-Schwellinger [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*. – 2008. – Vol. 36. – № 2. – P. 386-399.
72. Parasrampur D.A. Evaluation of regional gastrointestinal absorption of edoxaban using the enterion capsule/ D. A. Parasrampur, T. Kanamaru, A. Connor [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 55. – № 11. – P. 1286-1292.
73. Matsushima N. Bioavailability and Safety of the Factor Xa Inhibitor Edoxaban and the Effects of Quinidine in Healthy Subjects / N. Matsushima, F. Lee, T. Sato [et al.] // *Clinical Pharmacology in Drug Development*. – 2013. – Vol. 2. – № 4. – P. 358-366.
74. Mendell J. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers/ J. Mendell, M. Tachibana, M. Shi, S. Kunitada // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2011. – Vol. 51. – № 5. – P. 687-694.
75. Moll S. Direct oral anticoagulants in extremely obese patients: OK to use? / S. Moll, D. J. Crona, K. Martin // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. – 2019. – Vol. 3. – Direct oral anticoagulants in extremely obese patients. – № 2. – P. 152-155.
76. Parasrampur D.A. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa / D. A. Parasrampur, K. E. Truitt // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2016. – Vol. 55. – № 6. – P. 641-655.
77. Yin O.Q.P. Edoxaban population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with non-valvular atrial fibrillation / O. Q. P. Yin, K. Tetsuya, R. Miller // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2014. – Vol. 70. – № 11. – P. 1339-1351.
78. Douketis J.D. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant / J. D. Douketis, A. C. Spyropoulos, J. Duncan [et al.] // *JAMA internal medicine*. – 2019. – Vol. 179. – № 11. – P. 1469-1478.
79. Петров В.И. Антидоты Прямых Оральных Антикоагулянтов / В. И. Петров, О. В. Шаталова, В. С. Горбатенко, А. С. Герасименко // *Лекарственный вестник*. – 2020. – Т. 14. – № 3 (79). – С. 23-28.

80. Скрипка А.И. Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике/ А.И. Скрипка, В.В. Когай, А.И. Листратов [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 7. – С. 111-120.
81. Wolf P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P. A. Wolf, R. D. Abbott, W. B. Kannel // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – № 8. – P. 983-988.
82. Foerster K.I. Drug–Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants / K. I. Foerster, S. Hermann, G. Mikus, W. E. Haefeli // Clinical Pharmacokinetics. – 2020. – Vol. 59. – № 8. – P. 967-980.
83. Bendayan M. Muscle Mass and Direct Oral Anticoagulant Activity in Older Adults With Atrial Fibrillation / M. Bendayan, V. Mardigyan, D. Williamson [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2021. – Vol. 69. – № 4. – P. 1012-1018.
84. Kampouraki E. Assessment of exposure to direct oral anticoagulants in elderly hospitalised patients / E. Kampouraki, P. Avery, T. Biss [et al.] // British Journal of Haematology. – 2021. – Vol. 195. – № 5. – P. 790-801.
85. Reilly P.A. 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) / P. A. Reilly, T. Lehr, S. Haertter [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63. – № 4. – P. 321-328.
86. Suzuki S. Predictors for a high apixaban level in elderly patients with atrial fibrillation prescribed reduced dose of apixaban / S. Suzuki, T. Yamashita, M. Akao, K. Okumura // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2021. – Vol. 77. – № 11. – P. 1757-1758.
87. Šinigoj P. Risk of major bleeding in elderly patients with atrial fibrillation on direct oral anticoagulants: real world experience / P. Šinigoj, N. Vene, K. Košmelj, A. Mavri // International Journal of Clinical Pharmacy. – 2020. – Vol. 42. – № 2. – P. 445-452.
88. Lobraico-Fernandez J. Elderly Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies / J. Lobraico-Fernandez, S. Baksh, E. Nemec // Drugs in R&D. – 2019. – Vol. 19. – № 3. – P. 235-245.

89. Malik A.H. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age / A. H. Malik, S. Yandrapalli, W. S. Aronow [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 123. – № 12. – P. 2051-2057.
90. Borst J.M. Body weight is negatively associated with direct oral anticoagulant trough concentrations in dabigatran and apixaban users / J. M. Borst, N. van Rein, E. C. M. D. Bakker [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2020. – Vol. 191. – № 5. – P. 941-944.
91. Kubitza D. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects / D. Kubitza, M. Becka, M. Zuehlsdorf, W. Mueck // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2007. – Vol. 47. – № 2. – P. 218-226.
92. Upreti V.V. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects / V. V. Upreti, J. Wang, Y. C. Barrett [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 76. – № 6. – P. 908-916.
93. Martin A.C. Direct Oral Anticoagulant Concentrations in Obese and High Body Weight Patients: A Cohort Study / A. C. Martin, W. Thomas, Z. Mahir [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2021. – Vol. 121. – № 2. – P. 224-233.
94. Zhou Y. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation Across BMI Categories: A Systematic Review and Meta-Analysis/ Y. Zhou, J. Ma, W. Zhu // *American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 51-60.
95. Martin K.A. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation / K. A. Martin, J. Beyer-Westendorf, B. L. Davidson [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2021. – Vol. 19. – № 8. – P. 1874-1882.
96. Martin K. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH / K. Martin, J. Beyer-Westendorf, B. L. Davidson [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2016. – Vol. 14. – № 6. – P. 1308-1313.

97. Frost C.E. Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban/ C. E. Frost, Y. Song, A. Shenker [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2015. – Vol. 54. – № 6. – P. 651-662.
98. Zubiaur P. Effect of Sex, Use of Pantoprazole and Polymorphisms in SLC22A1, ABCB1, CES1, CYP3A5 and CYP2D6 on the Pharmacokinetics and Safety of Dabigatran/ P. Zubiaur, M. Saiz-Rodríguez, D. Ochoa [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2020. – Vol. 37. – № 8. – P. 3537-3550.
99. Gulilat M. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care / M. Gulilat, D. Keller, B. Linton [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 49. – № 2. – P. 294-303.
100. Kubitza D. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor / D. Kubitza, M. Becka, A. Roth, W. Mueck // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 53. – № 3. – P. 249-255.
101. Schulman S., K. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis/ S. Schulman, A. K. Kakkar, S. Z. Goldhaber [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – № 7. – P. 764-772.
102. Magnocavallo M. Thromboembolic and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease: Role of Anticoagulation Therapy / M. Magnocavallo, A. Bellasi, M. V. Mariani [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 83.
103. Wang X. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis/ X. Wang, G. Tiruchera, T. C. Marbury [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2016. – Vol. 56. – № 5. – P. 628-636.
104. Mega J.L. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial / J. L. Mega, J. R. Walker, C. T. Ruff [et al.] // *Lancet* (London, England). – 2015. – Vol. 385. – № 9984. – P. 2280-2287.

105. Konicki R. Rivaroxaban Precision Dosing Strategy for Real-World Atrial Fibrillation Patients / R. Konicki, D. Weiner, J. Herbert Patterson [et al.] // *Clinical and Translational Science*. – 2020. – Vol. 13. – № 4. – P. 777-784.
106. Hill K. Amiodarone, Verapamil, or Diltiazem Use With Direct Oral Anticoagulants and the Risk of Hemorrhage in Older Adults / K. Hill, E. Sucha, E. Rhodes [et al.] // *CJC open*. – 2022. – Vol. 4. – № 3. – P. 315-323.
107. Spina E., Barbieri M.A., Cicala G., Bruno A., de Leon J. Clinically relevant drug interactions between newer antidepressants and oral anticoagulants // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. — 2020. — Vol. 16. — No. 1. — P. 31-44.
108. Крюков А.В. Перспективы персонализации применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий на основе оценки фармакокинетики / А. В. Крюков, Д. А. Сычев, М. И. Савельева [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2015. – Т. 17. – № 1. – С. 41-43.
109. Mendell J. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor / J. Mendell, H. Zahir, N. Matsushima [et al.] // *American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions*. – 2013. – Vol. 13. – № 5. – P. 331-342.
110. Cheong E.J.Y. Rivaroxaban With and Without Amiodarone in Renal Impairment / E. J. Y. Cheong, J. J. N. Goh, Y. Hong [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71. – № 12. – P. 1395-1397.
111. Li A. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants associated with adverse events in the real world: A systematic review/ A. Li, M. K. Li, M. Crowther, S. R. Vazquez // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 194. – P. 240-245.
112. Татарский Б.А., Казёнова Н.В. Безопасность и взаимодействие прямых пероральных антикоагулянтов с антиаритмическими препаратами / Б. А. Татарский, Н. В. Казёнова // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 4482.
113. Gronich N. Association Between Use of Pharmacokinetic-Interacting Drugs and Effectiveness and Safety of Direct Acting Oral Anticoagulants: Nested Case-Control

- Study/ N. Gronich, N. Stein, M. Muszkat // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2021. – Vol. 110. – № 6. – P. 1526-1536.
114. Ray W.A. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/ W. A. Ray, C. P. Chung, K. T. Murray [et al.] // *JAMA*. – 2018. – Vol. 320. – № 21. – P. 2221-2230.
115. Raymond J. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review / J. Raymond, L. Imbert, T. Cousin [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 37.
116. Sychev D.A. The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty / D. A. Sychev, A. N. Levanov, T. V. Shelekhova [et al.] // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2018. – Vol. 11. – P. 127-137.
117. Paré G. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding / G. Paré, N. Eriksson, T. Lehr [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – № 13. – P. 1404-1412.
118. Sychev D.A. CYP2C19*17 May Increase the Risk of Death Among Patients with an Acute Coronary Syndrome and Non-Valvular Atrial Fibrillation Who Receive Clopidogrel and Rivaroxaban/ D. A. Sychev, O. A. Baturina, K. B. Mirzaev [et al.] // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2020. – Vol. 13. – P. 29-37.
119. Liu Y., Yang C., Qi W., Pei Z., Xue W., Zhu H., Dong M., Guo Y., Cong D., Wang F. The Impact of ABCB1 and CES1 Polymorphisms on Dabigatran Pharmacokinetics in Healthy Chinese Subjects // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. — 2021. — Vol. 14. — P. 477-485.
120. Ji Q. The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with atrial fibrillation / Q. Ji, C. Zhang, Q. Xu [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 87. – № 5. – P. 2247-2255.
121. Ueshima S. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation / S. Ueshima, D. Hira, Y. Kimura [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 84. – № 6. – P. 1301-1312.

122. Gouin-Thibault I. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin / I. Gouin-Thibault, X. Delavenne, A. Blanchard [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2017. – Vol. 15. – № 2. – P. 273-283.
123. Vandell A.G. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure / A. G. Vandell, J. Lee, M. Shi [et al.] // The Pharmacogenomics Journal. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 153-159.
124. Kryukov A.V. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke / A. V. Kryukov, D. A. Sychev, D. A. Andreev [et al.] // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2018. – Vol. 11. – P. 43-49.
125. Sychev D. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery / D. Sychev, R. Minnigulov, P. Bochkov [et al.] // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention: The Official Journal of the Italian Society of Hypertension. – 2019. – Vol. 26. – № 5. – P. 413-420.
126. Zdovc J. Downregulation of ABCB1 gene in patients with total hip or knee arthroplasty influences pharmacokinetics of rivaroxaban: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic study / J. Zdovc, M. Petre, M. Pišlar [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2019. – Vol. 75. – № 6. – P. 817-824.
127. Sychev D.A. Influence of ABCB1, CYP3A5 and CYP3A4 gene polymorphisms on prothrombin time and the residual equilibrium concentration of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice / D. A. Sychev, A. V. Sokolov, O. V. Reshetko [et al.] // Pharmacogenetics and Genomics. – 2022. – Vol. 32. – № 9. – P. 301-307.
128. Kroetz D.L. Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene / D. L. Kroetz, C. Pauli-Magnus, L. M. Hodges [et al.] // Pharmacogenetics. – 2003. – Vol. 13. – № 8. – P. 481-494.
129. Nakagawa J., Kinjo T., Iizuka M., Ueno K., Tomita H., Niioka T. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations

of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. — 2021. — Vol. 128. — No. 2. — P. 297-304.

130. Сычев Д.А. Персонализация антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек на основе фармакогенетического тестирования/ Д.А. Сычев, С.В. Батюкина, О.Д. Остроумова [и др.] // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2023. — Т. 78. — № 2. — С. 120-131.

131. Федина Л.В. Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения пероральных антикоагулянтов: клинические случаи / Л. В. Федина, И. Н. Сычев, Т. Д. Растворова [и др.] // *Медицинский совет*. — 2023. — Т. 0. — № 13. — С. 8-14.

132. Shi J. Effect of Genotype on the Pharmacokinetics and Bleeding Events of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis / J. Shi, T. Wu, S. Wu [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacology*. — 2023. — Vol. 63. — № 3. — P. 277-287.

133. Campos-Staffico A.M., Dorsch M.P., Barnes G.D., Zhu H.-J., Limdi N.A., Luzum J.A. Eight pharmacokinetic genetic variants are not associated with the risk of bleeding from direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients / A. M. Campos-Staffico, M. P. Dorsch, G. D. Barnes [et al.]// *Frontiers in Pharmacology*. — 2022. — Vol. 13. — С. 1007113.

134. Moner-Banet T. Does One Dose Really Fit All? On the Monitoring of Direct Oral Anticoagulants: A Review of the Literature / T. Moner-Banet, L. Alberio, P.-A. Bart // *Hamostaseologie*. — 2020. — Vol. 40. — № 2. — P. 184-200.

135. Steffel J. ESC Scientific Document Group The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation / J. Steffel, P. Verhamme, T. S. Potpara [et al.] // *European Heart Journal*. — 2018. — Vol. 39. — № 16. — P. 1330-1393.

136. Pratt V.M. CYP3A4 and CYP3A5 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association,

- European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase/ V. M. Pratt, L. H. Cavallari, M. L. Fulmer [et al.] // The Journal of Molecular Diagnostics. – 2023. – Vol. 25. – № 9. – P. 619-629.
137. Conway S.E. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know/ S. E. Conway, A. Y. Hwang, C. D. Ponte, J. G. Gums // Pharmacotherapy. – 2017. – Vol. 37. – № 2. – P. 236-248.
138. Сычев Д. А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией / Д.А. Сычев, Е.Е. Сосновский, В.А. Отделенов//Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25. – №. 3. – С. 79-82.
139. Rodeghiero F. ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders / F. Rodeghiero, A. Tosetto, T. Abshire [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2010. – Vol. 8. – № 9. – P. 2063-2065.
140. Drugs interaction checker. URL: <https://www.drugs.com/> (дата обращения: 26.02.2024).
141. CYTOCHROME P450 DRUG INTERACTION TABLE. URL: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx> (дата обращения: 11.09.2024).
142. 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 [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20. – № 1. – С. 19-26.
143. Sychev D. A survey of physician opinions in Russia in the field of pharmacogenetics of cardiovascular disease/ D. Sychev, L. Fedina, M. Poptsova [et al.] // Pharmacogenomics. — 2022. — Vol. 23. — № 15. — P. 847-856.
144. Leil T.A. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose / T. A. Leil, Y. Feng, L. Zhang [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2010. – Vol. 88. – № 3. – P. 375-382.

145. Wieland E. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Monitoring of Direct-Acting Oral Anticoagulants: Where Do We Stand? / E. Wieland, M. Shipkova // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2019. – Vol. 41. – № 2. – P. 180-191.
146. Wada S. Anti-Xa Activity and Event Risk in Patients With Direct Factor Xa Inhibitors Initiated Early After Stroke/ S. Wada, K. Toyoda, S. Sato [et al.] // *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. – 2018. – Vol. 82. – № 11. – P. 2872-2879.
147. Bhagirath V.C. Apixaban-Calibrated Anti-FXa Activity in Relation to Outcome Events and Clinical Characteristics in Patients with Atrial Fibrillation: Results from the AVERROES Trial / V. C. Bhagirath, J. W. Eikelboom, J. Hirsh [et al.] // *TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis*. – 2017. – Vol. 1. – № 2. – P. e139-e145.
148. Al-Hussainy N. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in patients with anaemia and atrial fibrillation: an observational nationwide Danish cohort study/ N. Al-Hussainy, K. H. Kragholm, S. Lundbye-Christensen [et al.] // *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. – 2022. – Vol. 8. – № 8. – P. 840-851.
149. Сычев Д.А. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача/ Д.А. Сычев, В. Г. Кулес // *Consilium Medicum*. – 2013. – Т. 15. – № 10. – С. 111-115.
150. Attelind S. Genetic determinants of apixaban plasma levels and their relationship to bleeding and thromboembolic events / S. Attelind, P. Hallberg, M. Wadelius [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2022. – Vol. 13. – P. 982955.
151. Сычев И.Н. Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность / И. Н. Сычев, Л. В. Федина, Д. А. Габриелян [и др.] // *Медицинский совет*. – 2022. – Vol. 0. – № 17. – P. 52-64.
152. Chang M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban / Chang M, Yu Z, Shenker A [et al.] // *Journal of clinical pharmacology*. — 2016. — Vol. 56. — №. 5 — P. 637-645.

153. Somers A. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients / A. Somers, L. Mallet, T. van der Cammen [et al.] // *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. – 2012. – Vol. 10. – № 2. – P. 101-109.
154. Zhang Z.X. Quality of clinical direct oral anticoagulant prescribing and identification of risk factors for inappropriate prescriptions / Z. X. Zhang, E. M. W. van de Garde, M. Söhne [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2020. – Vol. 86. – № 8. – P. 1567-1574.
155. Fernandez S. Drug interactions with apixaban: A systematic review of the literature and an analysis of Vigibase, the World Health Organization database of spontaneous safety reports / S. Fernandez, C. Lenoir, C. Samer, V. Rollason // *Pharmacology Research & Perspectives*. – 2020. – Vol. 8. – № 5. – P. e00647.
156. Stanek E.J. Adoption of pharmacogenomic testing by US physicians: results of a nationwide survey / E. J. Stanek, C. L. Sanders, K. A. J. Taber [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2012. – Vol. 91. – № 3. – P. 450-458.
157. Guo C. A Survey of Pharmacogenomics Testing Among Physicians, Pharmacists, and Researchers From China / C. Guo, B. Hu, C. Guo // *Frontiers in Pharmacology*. — 2021. – Vol. 12. – P. 682020.
158. Bank P.C. A nationwide survey of pharmacists' perception of pharmacogenetics in the context of a clinical decision support system containing pharmacogenetics dosing recommendations / P. C. Bank, J. J. Swen, H.-J. Guchelaar // *Pharmacogenomics*. – 2017. – Vol. 18. – № 3. – P. 215-225.
159. Higgs J.E. Pharmacogenetics education in British medical schools / J. E. Higgs, J. Andrews, D. Gurwitz [et al.] // *Genomic Medicine*. – 2008. – Vol. 2. – № 3-4. – P. 101-105.
160. Gurwitz D. Pharmacogenomics education: International Society of Pharmacogenomics recommendations for medical, pharmaceutical, and health schools deans of education / D. Gurwitz, J. E. Lunshof, G. Dedoussis [et al.] // *The Pharmacogenomics Journal*. – 2005. – Vol. 5. – № 4. – P. 221-225.

161. Сычев Д.А. Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций/ Д. А. Сычев, М. С. Черняева, О. Д. Остроумова // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10. – № 1. – С. 48-64.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Анкета для социологической части исследования: исследование мнений врачей в РФ в области генетических исследований в кардиологии.

I ОБЩАЯ ЧАСТЬ

1. Каков ваш возраст?

2. Какой ваш пол? М / Ж

3. Ваша специальность?

ВЫБОР ИЗ СПИСКА НОМЕНКЛАТУРЫ

4. Ваш общий стаж работы?

УКАЗАТЬ ЧИСЛОМ В ГОДАХ

5. Ваше место жительства?

ВЫБОР ИЗ СПИСКА РЕГИОНОВ, УКАЗАТЬ НАСЕЛЕННЫЙ ПУНКТ

6. Я, как медицинский работник считаю, что генетические особенности пациента могут повлиять на развитие и особенности течения заболеваний сердечно-сосудистой системы:

А) Согласен

Б) Не согласен

В) Затрудняюсь ответить

7. Я, как медицинский работник считаю, что генетические особенности пациента могут повлиять на его реакцию на лекарственную терапию с точки зрения эффективности и безопасности

А) Согласен

Б) Не согласен

В) Затрудняюсь ответить

8. Биоинформатический анализ необходим для клинической интерпретации результатов генетических исследований

А) Согласен

Б) Не согласен

В) Затрудняюсь ответить

9. По Вашему мнению, нужно ли включать курс биоинформатики в учебные планы медицинских образовательных организаций (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

- А) Да, как обязательный курс
- Б) Да, как элективный курс
- В) Не на уровне специалитета, а на уровне ординатуры
- Г) Не на уровне специалитета и ординатуры, а на уровне аспирантуры
- Д) Этот курс не нужен для врача
- Е) Затрудняюсь ответить

10. По Вашему мнению, нужно ли проводить школы по биоинформатике для практикующих врачей в рамках системы непрерывного медицинского образования? (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

- А) Да
- Б) Нет
- В) Затрудняюсь ответить

II ФАРМАКОГЕНЕТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

11. Пожалуйста, укажите уровень осведомленности и использования такого ресурса, как PharmGKB? (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

- А) Я не знаю об этом ресурсе
- Б) Я знаю об этом ресурсе
- В) Я использую этот ресурс в клинической практике

12. Оцените по шкале от 1 до 10 Ваши знания по фармакогенетике

13. Был ли у Вас опыт использования фармакогенетического тестирования? (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

- А) Да
- Б) Нет
- В) Затрудняюсь ответить

14. В Вашей медицинской организации проводится фармакогенетическое тестирование при выборе фармакотерапии? (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

- А) Да
- Б) Нет
- В) Затрудняюсь ответить

15. По Вашему мнению, может ли фармакогенетический подход помочь в выборе лекарственного препарата, применяемого у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями? (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

- А) Да
- Б) Нет
- В) Затрудняюсь ответить

16. По Вашему мнению, для какой группы лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, наиболее необходимо фармакогенетическое тестирование? (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

- А) Пероральные антикоагулянты
- Б) Антиагреганты
- В) Антиангинальные препараты
- Г) Антигипертензивные препараты
- Д) Антиаритмические препараты
- Е) Укажите группу

17. По Вашему мнению, может ли фармакогенетическое тестирование помочь в использовании пациентами правильных доз лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями? (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

- А) Да
- Б) Нет
- В) Затрудняюсь ответить

18. По вашему мнению, может ли фармакогенетический подход предотвратить тяжелые побочные реакции при применении лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями? (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

- А) Да
- Б) Нет
- В) Затрудняюсь ответить

19. Если да, то для препаратов какой группы или для какого конкретного препарата в наибольшей степени? (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

- А) Пероральные антикоагулянты
- Б) Антиагреганты
- В) Антиангинальные препараты
- Г) Антигипертензивные препараты
- Д) Антиаритмические препараты
- Е) Укажите другую группу / конкретный препарат

20. По Вашему мнению, может ли использование фармакогенетического тестирования снизить экономическое бремя за счет экономии средств на не эффективное лечение и коррекцию нежелательных реакций (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

- А) Да
- Б) Нет
- В) Затрудняюсь ответить

21. Готовы ли Вы в своей клинической практике применять фармакогенетические тесты для прогнозирования эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями? (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

- А) Да
- Б) Нет
- В) Затрудняюсь ответить

22. По Вашему мнению, какие факторы препятствуют внедрению фармакогенетических тестов в реальную клиническую практику? (можете выбрать несколько вариантов ответов)

А) Отсутствие фармакогенетического тестирования в клинических рекомендациях и стандартах лечения

Б) Отсутствие крупномасштабных рандомизированных клинических исследований

В) Отсутствие экономического обоснования использования фармакогенетического тестирования

Г) Незнание фармакогенетики врачами

Д) Другой / свой вариант

III ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

23. Оцените свой опыт ведения больных с гипертрофической кардиомиопатией (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ):

А. Никогда не встречался или не знаю такой болезни

Б. Встречался 1-2 раза в жизни

В. Встречаю ежегодно

Г. Встречаю ежемесячно

Д. Веду таких больных

24. Оцените свой опыт ведения больных с дилатационной кардиомиопатией (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ):

А. Никогда не встречался или не знаю такой болезни

Б. Встречался 1-2 раза в жизни

В. Встречаю ежегодно

Г. Встречаю ежемесячно

Д. Веду таких больных

25. Оцените свой опыт ведения больных с семейной гиперхолестеринемией (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ):

А. Никогда не встречался или не знаю такой болезни

Б. Встречался 1-2 раза в жизни

В. Встречаю ежегодно

Г. Встречаю ежемесячно

Д. Веду таких больных

26. Оцените свой опыт ведения больных с синдромом удлиненного QT (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ):

А. Никогда не встречался или не знаю такой болезни

Б. Встречался 1-2 раза в жизни

В. Встречаю ежегодно

Г. Встречаю ежемесячно

Д. Веду таких больных

27. Оцените свой опыт ведения больных с синдромом Бругада (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ):

А. Никогда не встречался или не знаю такой болезни

Б. Встречался 1-2 раза в жизни

В. Встречаю ежегодно

Г. Встречаю ежемесячно

Д. Веду таких больных

28. Оцените свой опыт ведения больных с наследственным амилоидозом (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ):

А. Никогда не встречался или не знаю такой болезни

Б. Встречался 1-2 раза в жизни

В. Встречаю ежегодно

Г. Встречаю ежемесячно

Д. Веду таких больных

29. Оцените свой опыт ведения больных с болезнью Данона (выбрать ОДИН наиболее подходящий ответ):

А. Никогда не встречался или не знаю такой болезни

Б. Встречался 1-2 раза в жизни

- В. Встречаю ежегодно
- Г. Встречаю ежемесячно
- Д. Веду таких больных

30. Оцените свой опыт ведения больных с легочной гипертензией (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ):

- А. Никогда не встречался или не знаю такой болезни
- Б. Встречался 1-2 раза в жизни
- В. Встречаю ежегодно
- Г. Встречаю ежемесячно
- Д. Веду таких больных

31. Семейный анамнез являетсяотягощённым, если (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ):

- А. Хотя бы один из родственников имеет соответствующее заболевание
- Б. Если хотя бы один из родственников умер внезапно
- В. Если хотя бы один из родственников первой линии родства умер внезапно в возрасте до 55 лет

32. В том случае, если проведение генетического тестирования станет доступным в системе ОМС, с какой целью, в первую очередь вы будете его использовать у больных семейной гиперхолестеринемией (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

- А. Для подтверждения диагноза
- Б. Для исключения данного заболевания у больного
- В. Для последующего обследования родственников
- Г. Для выбора терапии
- Д. Не буду использовать – оно неинформативно при данном заболевании

IV ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ПАЦИЕНТАМИ ПО ВОПРОСАМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

33. Считаете ли вы эффективной поддержкой врачебной работы внедрение генетических исследований в деятельность пациентских организаций/сообществ? (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

А. Да

Б. Нет

В. Не имею опыта взаимодействия с пациентскими организациями / сообществами

34. Считаете ли вы важным организацию пациентских школ, обучающих как жить с выявленными генетическими особенностями? (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

А. Да

Б. Нет

В. Не имею опыта взаимодействия с пациентскими школами

35. Считаете ли вы актуальным создание цифрового сервиса (мобильное приложение) поддержки пациентов с выявленными генетическими особенностями (выбрать ОДИН наиболее правильный ответ)

А. Да

Б. Нет

В. Не имею опыта использования цифровых сервисов (мобильного приложения)