

Влияние полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на антикоагулянтное действие апиксабана: результаты пилотного исследования

И. Н. Сычев^{1,2}, Л.В. Федина¹, А.С. Осипов¹, И.И. Темирбулатов¹, О.Ю. Татарой¹, Ж.А. Созаева¹, К.А. Акмалова¹, Н.П. Денисенко¹, Ш.П. Абдуллаев¹, А.А. Качанова¹, Е.А. Гришина¹, К.Б. Мирзаев¹, Д.А. Сычев^{1✉}, dmitry.alex.sychev@gmail.com

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

²Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4

Резюме

Введение. Апиксабан – прямой пероральный антикоагулянт, назначаемый для лечения и профилактики венозных тромбоэмболий, а также профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Прямые оральные антикоагулянты, такие как апиксабан, быстро заменяют терапию варфарином из-за улучшенного профиля эффективности и безопасности, показанного в клинических испытаниях. Однако антикоагулянты могут вызывать серьезные и неблагоприятные лекарственные реакции. **Цель работы.** Изучение влияния носительства полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на изменение протромбинового времени (ПТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени у пациентов, принимающих апиксабан.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование было включено 36 пациентов. Все пациенты получали апиксабан в дозах в соответствии с инструкцией по применению препарата. У 26 пациентов была диагностирована фибрилляция предсердий, а у 23 пациентов – вторичные тромботические осложнения. Каждому пациенту был произведен забор венозной крови на 4–5-й день с момента назначения апиксабана с целью проведения фармакогенетического тестирования, а также для измерения показателей АЧТВ и ПТВ. Для отбора генов-кандидатов в исследование использовали базу данных PharmGKB. Генотипирование проводилось с помощью методики полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистический анализ результатов проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0

Результаты исследования. В нашем исследовании мы оценили влияние полиморфизмов генов ABCB1 (rs1045738) C > T, ABCB1 (rs4148642) C > T на показатели АЧТВ и ПТВ. Статистически значимых ассоциаций обнаружено не было.

Заключение. Значения ПТВ и АЧТВ у пациентов, принимающих апиксабан, в группах с различными полиморфизмами генов ABCB1 (rs1045738) C > T, ABCB1 (rs4148642) C > T статистически значимо не различались. Необходимы дальнейшие исследования влияния фармакогенетики на профиль безопасности и эффективность апиксабана.

Ключевые слова: апиксабан, прямые оральные антикоагулянты, фармакогенетика, персонализированная медицина, ABCB1, CYP3A4, CYP3A5

Для цитирования: Сычев И.Н., Федина Л.В., Осипов А.С., Темирбулатов И.И., Татарой О.Ю., Созаева Ж.А., Акмалова К.А., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Качанова А.А., Гришина Е.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Влияние полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на антикоагулянтное действие апиксабана: результаты пилотного исследования. *Медицинский совет.* 2021;(4):41–46. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-41-46.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of polymorphisms in CYP3A4*22 (rs35599367) C>T, CYP3A5*3 (rs776746) A>G, ABCB1 (rs4148738) C>T and ABCB1 (rs1045642) C>T genes on apixaban anticoagulation: pilot study results

Igor N. Sychev^{1,2}, Ludmila V. Fedina¹, Alexandr S. Osipov¹, Ilias I. Temirbulatov¹, Oksana Yu. Tataroy¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Kristina A. Akmalova¹, Natalia P. Denisenko¹, Sherzod P. Abdullaev¹, Anastasia A. Kachanova¹, Elena A. Grishina¹, Karin B. Mirzaev¹, Dmitry A. Sychev^{1✉}, dmitry.alex.sychev@gmail.com

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² City Clinical Hospital named after S. S. Yudin; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia

Abstract

Introduction. Apixaban is a direct oral anticoagulant prescribed for treatment and prevention of venous thromboembolism (VTE) and for prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

Direct oral anticoagulants (DOACs) such as apixaban are rapidly replacing warfarin therapy due to improved efficacy and safety profile shown in clinical trials. However, anticoagulants can cause serious and adverse drug reactions (ADRs).

Aim. Study of the effect of carriage of polymorphisms in CYP3A4*22 (rs35599367) C>T, CYP3A5*3 (rs776746) A>G, ABCB1 (rs4148738) C>T and ABCB1 (rs1045642) C>T genes on the change in prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) in patients using apixaban.

Materials and methods. A total of 36 patients were enrolled onto this prospective observational study. All patients received apixaban at doses in accordance with instructions on how to administer the drug. Atrial fibrillation was diagnosed in 26 patients, and secondary thrombotic complications in 23 patients. To perform pharmacogenetic tests and measure aPTT and PT parameters, venous blood samples from each patient were drawn on Days 4–5 after prescription of apixaban. The PharmGKB database was used to select candidate genes for the study. Genotyping was performed using the real-time polymerase chain reaction technique. Statistical analysis: data were analyzed by using IBM SPSS Statistics program, Version 23.0.

Results. In our study, we assessed the effect of polymorphisms in ABCB1 (rs1045738) C>T, ABCB1 (rs4148642) C>T genes on the aPTT and PT parameters. No statistically significant associations were found.

Conclusion. The differences between PT and APTT values in patients using apixaban in the groups with different polymorphisms in ABCB1 (rs1045738) C>T, ABCB1 (rs4148642) C>T gene were not statistically significant. Further studies are necessary to assess the effect of pharmacogenetics on the safety and efficacy profile of apixaban.

Keywords: apixaban, direct oral anticoagulants, pharmacogenetics, personalized medicine, ABCB1, CYP3A4, CYP3A5

For citation: Sychev I.N., Fedina L.V., Osipov A.S., Temirbulatov I.I., Tatarov O.Yu., Sozaeva Zh.A., Akmalova K.A., Denisenko N.P., Abdullaev Sh.P., Kachanova A.A., Grishina E.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Effect of polymorphisms in CYP3A4*22 (rs35599367) C>T, CYP3A5*3 (rs776746) A>G, ABCB1 (rs4148738) C>T and ABCB1 (rs1045642) C>T genes on apixaban anticoagulation: pilot study results. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):41–46. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-41-46.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Апиксабан – прямой пероральный антикоагулянт, назначаемый для лечения и профилактики венозных тромбозов (ВТЭ), а также профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [1, 2]. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), такие как апиксабан, быстро заменяют терапию варфарином после почти 50-летнего использования в качестве основного антикоагулянта из-за улучшенного профиля эффективности и безопасности, показанного в клинических испытаниях [3]. Данные международного регистра GARFIELD-AF, включающего клинические центры из 35 стран мира, демонстрируют, что повышение доступности ПОАК за последние годы привело к существенному увеличению доли пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, с 57,5% в 2010–2011 гг. до 71% в 2014–2015 гг. [4, 5]. Лучше всего подчеркнуть важность правильного лечения фибрилляции предсердий (ФП) – это отметить, что, согласно данным Европейского общества кардиологов, примерно 3% взрослых в возрасте 20 лет и старше страдают этим заболеванием [6]. Антикоагулянты могут вызывать серьезные и неблагоприятные лекарственные реакции (НЛР) в виде геморрагических осложнений у госпитализированных пациентов, что подтверждается в исследованиях [7–10]. Апиксабан является прямым ингибитором активированного фактора Ха (константа ингибирования – K_i 0,08 нмоль/л), который является активным компонентом комплекса протромбиназы, ката-

лизирующим превращение протромбина (фактор II) в тромбин (фактор IIa) [11]. Апиксабан в основном метаболизируется CYP3A4/5, с незначительным вкладом изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [2, 12]. Кроме того, все ПОАК, в т.ч. и апиксабан, являются субстратами Р-гликопротеина (Р-гр), который является мембранным белком, транспортирующим многие лекарственные средства (ЛС) [2]. Поскольку апиксабан является субстратом для Р-гр и CYP3A4, прием апиксабана вместе с ингибиторами Р-гр или CYP3A4 может увеличить его концентрацию в плазме и вероятность кровотечения, в то время как прием с индукторами Р-гр или CYP3A4 может уменьшить его эффективность и концентрацию в плазме [13, 14]. Знание фармакокинетических процессов ПОАК позволяет выделить гены-кандидаты для оценки взаимосвязи носительства конкретных аллельных вариантов генов с риском НЛР на фоне терапии, и прежде всего кровотечений [15]. В обзоре Т. Sweezy, S.A. Mousa подчеркивалось, что апиксабан метаболизируется CYP3A4, CYP-зависимым путем и путем экскреции почками и что гены, связанные с CYP3A4, могут быть хорошими кандидатами для изучения фармакогенетики апиксабана [16]. J. Raymond et al. в своем систематическом обзоре обобщили данные фармакогенетических исследований, связанных с апиксабаном [17], С. Dimatteo et al. продемонстрировали связь между полиморфным вариантом rs4148738 ABCB1 и повышением максимальной концентрации апиксабана ($p < 0,05$) [18]. Однако исследование A.V. Kruykov et al., проведенное на выборке

из 17 российских пациентов, получавших апиксабан в дозе 10 мг в день, не показало значительного влияния ABCB1 rs1045642 и rs4148738 или CYP3A5 rs776746 на фармакокинетику апиксабана [19].

Как и в других областях современной медицины, фармакогенетические исследования антикоагулянтов необходимы, т.к. конечная цель применения трансляционной медицины в данном случае – адаптация антикоагулянтной терапии в соответствии с генетическими особенностями пациента. Поэтому целью нашего исследования являлось изучение влияния носительства полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на изменение протромбинового времени (ПТВ) и активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) у пациентов, принимающих апиксабан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено заседанием локального этического комитета ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (Протокол № 4 от 15.08. 2019 г.).

Дизайн исследования: проспективное обсервационное. В исследовании принимали участие пациенты, госпитализированные в ГКБ им. С.С. Юдина. Данная часть исследования проводилась с 19.08.2019 по 18.09.2020 г.

Критерии включения:

- Подтвержденный диагноз неклапанной фибрилляции предсердий (отсутствие искусственных клапанов сердца).
- Подтвержденный диагноз тромбоза глубоких вен.
- Подтвержденный диагноз тромбоэмболии легочной артерии.

- Прием апиксабана в рекомендованных дозах.

Критерии невключения:

- Повышенная чувствительность к апиксабану или вспомогательным компонентам препарата.
- Подтвержденный диагноз клапанной фибрилляции предсердий (наличие искусственных клапанов сердца или митрального стеноза).
- Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или процедура диализа.
- Тяжелая печеночная недостаточность, класс В, С по Чайлд – Пью.
- Геморрагический синдром, активное внутреннее кровотечение, внутричерепное кровоизлияние.
- Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Возраст до 18 лет.
- Беременность или период грудного вскармливания.

В исследование было включено 36 пациентов, среди которых 18 (50%) мужчин и 18 (50%) женщин в возрасте от 32 до 91 года (средний возраст 72 ± 13 лет). Все пациенты получали апиксабан в дозах 2,5 мг 2 р/д, 5 мг 2 р/д, 10 мг 2 р/д в соответствии с инструкцией по применению препарата. 26 пациентам была диагностирована фибрилляция предсердий, а у 23 пациентов – вторичные тромботические осложнения. Каждому пациенту был

произведен забор венозной крови на 4–5-й день с момента назначения апиксабана с целью проведения фармакогенетического тестирования, а также для измерения показателей АЧТВ и ПТВ.

На базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России проводилось выделение ДНК из цельной венозной крови с помощью набора реагентов «S-Сорб» (ООО «Синтол», Россия).

Затем методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc.; USA) с использованием коммерческих наборов реактивов («Синтол», Россия; «Thermo Fisher Scientific», США) производилось генотипирование полиморфизмов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T.

CYP3A4*22 (rs35599367) C > T был исключен из анализа, т.к. среди пациентов было обнаружено всего 2 носителя мутантных аллелей (СТ). В рамках пилотного исследования дополнительно были прогенотипированы 26 пациентов по полиморфизму CYP3A5*3 (rs776746) A > G. Все пациенты, прогенотипированные по CYP3A5*3, были носителями полиморфных аллелей, поэтому они также были исключены из анализа.

Оценка фармакодинамики апиксабана производилась посредством определения ПТВ и АЧТВ. Забор венозной крови осуществлялся с использованием вакуумных пробирок VACUTEST® (КИМА, Италия) с К₃ЭДТА. Показатели ПТВ и АЧТВ определялись с помощью автоматического анализатора-коагулометра Destiny Max (Tcoag, Ирландия).

Учитывая небольшой размер выборки, для определения ассоциаций использовались непараметрические критерии (Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса). Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS Statistics 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические данные участников представлены в *табл. 1*.

- **Таблица 1.** Клинико-демографические данные участников
- **Table 1.** Clinical and demographic data of participants

Параметр	M ± SD
Возраст, лет	71,5 ± 12,8
Вес, кг	78,8 ± 8,9
Гемоглобин, г/л	126,9 ± 20,5
Креатинин, мкмоль/л	126,4 ± 43,7
Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ² (Кокрофт – Голт)	55,0 ± 27,5
АЧТВ, сек	30,5 ± 7,9
ПТВ, сек	17,9 ± 7,3

Распределение генотипов полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T соответствовало закону Харди – Вайнберга при значении $p > 0,05$ ($\chi^2 = 0,03$; $p = 0,985$, $\chi^2 = 0,29$; $p = 0,863$, $\chi^2 = 0,09$; $p = 0,958$, $\chi^2 = 3,30$; $p = 0,192$). Данные расчеты проводились с применением онлайн-калькулятора¹.

Пациенты с полиморфизмом гена ABCB1 (rs1045738) C > T были разделены на три группы: CC n = 8 (22,2%), CT n = 17 (47,2%) и TT n = 11 (30,6%). При анализе Краскела – Уоллиса не было обнаружено ассоциаций между носительством данных полиморфизмов и значениями АЧТВ и ПТВ (табл. 2).

● Таблица 2. Медиана (Q1–Q3)

● Table 2. Median (Q1–Q3)

Лабораторные показатели	ABCB1 (rs1045738) C > T			P value
	CC (n = 8)	CT (n = 17)	TT (n = 11)	
АЧТВ	31 (27–34)	29 (26–35)	27 (25–29)	0,334
ПТВ	16 (15–20)	15 (13–22)	16 (14–19)	0,793

Пациенты с полиморфизмом гена ABCB1 (rs4148642) C > T были распределены в три группы: CC n = 4 (11,1%), CT n = 23 (63,9%) и TT n = 9 (25%). В данном случае при анализе не было обнаружено статистически значимых ассоциаций между носительством полиморфизмов и значениями АЧТВ и ПТВ (табл. 3).

● Таблица 3. Медиана (Q1–Q3)

● Table 3. Median (Q1–Q3)

Лабораторные показатели	ABCB1 (rs4148642) C > T			P value
	CC (n = 4)	CT (n = 23)	TT (n = 9)	
АЧТВ	29 (28–30)	28 (25–31)	31 (26–36)	0,593
ПТВ	16 (14–17)	15 (13–21)	17 (15–21)	0,526

ОБСУЖДЕНИЕ

Персонализация терапии ПОАК, в т.ч. апиксабана, является ведущей задачей для обеспечения эффективности и безопасности применения этих препаратов. Важную роль в вариабельности фармакокинетики играют полиморфизмы генов ферментов биотрансформации (CYP3A4/5), а также белков-переносчиков (P-gp) [17]. На данный момент исследований в этом поле не так много. В исследовании C. Dimatteo et al. была показана

ассоциация между полиморфизмом гена ABCB1 (rs4148738) и повышением пиковой концентрации апиксабана [18]. В исследовании S. Ueshima et al. было показано, что генотипы ABCG2 421A/A и CYP3A5*3, а также функция почек влияли на фармакокинетику данного препарата [20]. В клиническом случае, описанном A. Huppertz, у женщины было зафиксировано значимое повышение как пиковых, так и минимальных концентраций апиксабана в плазме крови. У пациентки было обнаружено 4 полиморфизма, которые могут быть ответственны за изменение фармакокинетики препарата: гомозиготные формы по мутантному аллелю ABCB1 rs2032582, rs1045642, а также CYP3A5 rs776746, в т.ч. гетерозигота по ABCG2 rs2231142 [21]. В исследовании 2020 г. на выборке 358 человек с фибрилляцией предсердий авторы продемонстрировали ассоциацию между ABCG2 421 C > A и повышенными пиковыми и минимальными концентрациями апиксабана в плазме крови [22]. Однако в исследовании A.V. Kryukov et al. не было найдено статистически значимых ассоциаций между фармакокинетикой препарата и полиморфизмами генов ABCB1 rs1045642, rs4148738, а также CYP3A5 rs776746 [19].

Учитывая, что в России отсутствует регистрация исследования активности Ха-фактора, единственной возможностью для оценки безопасности и эффективности применения ПОАК в условиях стационара являются АЧТВ и ПТВ. Дабигатран может в большей степени удлинять АЧТВ, ривароксабан – протромбиновое время [23]. В терапевтических дозах апиксабан вызывает небольшое удлинение АЧТВ и ПТВ, но имеет высокую степень вариабельности [23]. Однако существует умеренная корреляция между концентрацией ПОАК и наблюдаемым изменением гемостаза. В нашем исследовании мы оценили влияние полиморфизмов генов ABCB1 (rs1045738) C > T, ABCB1 (rs4148642) C > T на показатели АЧТВ и ПТВ. Статистически значимых ассоциаций обнаружено не было. Однако ограничением нашего исследования является небольшой размер выборки, а также отсутствие измерения равновесной концентрации апиксабана в плазме крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значения ПТВ и АЧТВ у пациентов, принимающих апиксабан, в группах с различными полиморфизмами генов ABCB1 (rs1045738) C > T, ABCB1 (rs4148642) C > T статистически значимо не различались. Необходимы дальнейшие исследования влияния фармакогенетики на профиль безопасности и эффективность апиксабана.



Поступила / Received 08.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 25.02.2021

Принята в печать / Accepted 26.02.2021

¹ P Value from Chi-Square Score Calculator. Available at: <https://www.socscistatistics.com/pvalues/chi2distribution.aspx>; Calculator of Hardy-Weinberg equilibrium. Available at: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.

Список литературы / References

- Seeger J., Wöhrle J. Apixaban: An Update of the Evidence for Its Place in the Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Core Evid.* 2020;15:1–6. doi: 10.2147/CE.S172935.
- Byon W., Garonzik S., Boyd R.A., Frost C.E. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1265–1279. doi: 10.1007/s40262-019-00775-z.

3. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. V., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
4. Loo S.Y., Dell'Aniello S., Huiart L., Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(9):2096–2106. doi: 10.1111/bcp.13299.
5. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
6. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(5):e1–88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
7. Budnitz D.S., Pollock D.A., Weidenbach K.N., Mendelsohn A.B., Schroeder T.J., Annett J.L. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA.* 2006;296(15):1858–1866. doi: 10.1001/jama.296.15.1858.
8. Tepper P.G., Mardekian J., Masseria C., Phatak H., Kamble S., Abdulsattar Y. et al. Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients prescribed apixaban, dabigatran, or rivaroxaban. *PLoS One.* 2018;13(11):e0205989. doi: 10.1371/journal.pone.0205989.
9. Adeboyeje G., Sylwestrzak G., Barron J.J., White J., Rosenberg A., Abarca J. et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(9):968–978. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.968.
10. Garcia D.A., Fisher D.A., Mulder H., Wruck L., De Caterina R., Halvorsen S. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Apixaban or warfarin: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J.* 2020;221:1–8. doi: 10.1016/j.ahj.2019.10.013.
11. Brighton T. Experimental and clinical pharmacology: New oral anticoagulant drugs – mechanisms of action. *Aust Prescr.* 2010;33:38–41. doi: 10.18773/austprescr.2010.017.
12. Kubisz P., Stanciakova L., Dobrotova M., Samos M., Mogan M., Stasko J. Apixaban – Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):609–621. doi: 10.2174/1389200218666170424151551.
13. Ašić A., Marjanović D., Mirat J., Primorac D. Pharmacogenetics of novel oral anticoagulants: A review of identified gene variants & future perspectives. *Per Med.* 2018;15(3):209–221. doi: 10.2217/pme-2017-0092.
14. Hanigan S., Das J., Pogue K., Barnes G.D., Dorsch M.P. The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(4):636–643. doi: 10.1007/s11239-020-02037–3.
15. Сычев Д.А., Сычев И.Н., Мирзаев К. Б., Рыткин Э.И., Иващенко Д.В., Буре И.В. Клинико-фармакологические технологии персонализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на прямые оральные антикоагулянты. *Вестник российской академии медицинских наук.* 2019;74(5):299–306. doi: 10.15690/vramn1214.
16. Sychev D.A., Sychev I.N., Mirzaev K.B., Rytkin E.I., Ivashchenko D.V., Bure I.V. et al. Clinical pharmacology technologies for personalization of cardiovascular diseases drug treatment: Focus on direct oral anticoagulants. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019;74(5):299–306. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn1214.
17. Sweezy T., Mousa S.A. Genotype-guided use of oral antithrombotic therapy: A pharmacoeconomic perspective. Vol. 11. *Per Med.* 2014;11(2): 223–235. doi: 10.2217/pme.13.106.
18. Raymond J., Imbert L., Cousin T., Duflot T., Varin R., Wils J., Lamoureux F. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med.* 2021;11(1):37. doi: 10.3390/jpm11010037.
19. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., Paoletti O., Tiscia G.L., Santacroce R. et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res.* 2016;145:24–26. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.005.
20. Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., Ryzhikova K.A., Grishina E.A., Ryabova A.V. et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018;11:43–49. doi: 10.2147/PGPM.S157111.
21. Ueshima S., Hira D., Kimura Y., Fujii R., Tomitsuka C., Yamane T. et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1301–1312. doi: 10.1111/bcp.13561.
22. Huppertz A., Grond-Ginsbach C., Dumschat C., Foerster K.I., Burhenne J., Weiss J. et al. Unexpected excessive apixaban exposure: Case report of a patient with polymorphisms of multiple apixaban elimination pathways. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):53. doi: 10.1186/s40360-019-0331-9.
23. Gulilat M., Keller D., Linton B., Pananos A.D., Lizotte D., Dresser G.K. et al. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(2):294–303. doi: 10.1007/s11239-019-01962-2.
24. Conway S.E., Hwang A.Y., Ponte C.D., Gums J.G. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. Vol. 37. *Pharmacotherapy.* 2017;37(2):236–248. doi: 10.1002/phar.1884.

Информация об авторах:

Сычев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением клинической фармакологии, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; ORCID: 0000-0002-2970-3442; sychevigor@mail.ru

Федина Людмила Владимировна, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-6417-9535; fedina201368@gmail.com

Осипов Александр Сергеевич, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0001-6267-4447; ossipov44rus@gmail.com

Темирбулатов Ильяс Ильдарович, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-1242-0833; Home808@mail.ru

Татарой Оксана Юрьевна, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-7611-4480; ksu.tataroy@gmail.com

Созаева Жаннет Алимовна, младший научный сотрудник отдела молекулярной медицины Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0001-5166-7903; zhannet.sozaeva@yandex.ru

Акмалова Кристина Анатольевна, научный сотрудник отдела молекулярной медицины Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-3505-8520; kriistinkaa@mail.ru

Денисенко Наталья Павловна, к.м.н., заведующая отделом персонализированной медицины Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-3278-5941; natalypilipenko3990@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, к.б.н., заведующий отделом молекулярной медицины Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0001-9001-1499; abdullaevsp@gmail.com

Качанова Анастасия Алексеевна, младший научный сотрудник отдела молекулярной медицины Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-3194-4410; aakachanova@yandex.ru

Гришина Елена Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной медицины Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-5621-8266; gelana2010@yandex.ru

Мирзаев Карин Бадавинович, к.м.н., заведующий лабораторией, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории геномных предикторов нежелательных лекарственных реакций Научно-исследовательского центра, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-9307-4994; karin05doc@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-4496-3680; dmitry.alex.sychev@gmail.com

Information about the authors:

Igor N. Sychev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Department of Clinical Pharmacology, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia; ORCID: 0000-0002-2970-3442; sychevigor@mail.ru

Ludmila V. Fedina, Resident Physician, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-6417-9535; fedina201368@gmail.com

Alexandr S. Ossipov, Resident Physician, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0001-6267-4447; ossipov44rus@gmail.com

Ilias I. Temirbulatov, Resident Physician, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-1242-0833; Home808@mail.ru

Oksana Yu. Tataroy, Resident Physician, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-7611-4480; ksu.tataroy@gmail.com

Zhannet A. Sozaeva, Junior Research Associate, Department of Molecular Medicine, Research and Development Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0001-5166-7903; zhannet.sozaveva@yandex.ru

Kristina A. Akmalova, Research Associate, Department of Molecular Medicine, Research and Development Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-3505-8520; kriistinkaa@mail.ru

Natalia P. Denisenko, Cand. Sci. (Med.), Department of Molecular Medicine, Research and Development Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-3278-5941; natalypilipenko3990@gmail.com

Sherzod P. Abdullaev, Cand. Sci. (Bio.), Department of Molecular Medicine, Research and Development Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0001-9001-1499; abdullaevsp@gmail.com

Anastasia A. Kachanova, Junior Research Associate, Department of Molecular Medicine, Research and Development Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-3194-4410; aakachanova@yandex.ru

Elena A. Grishina, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Junior Research Associate, Department of Molecular Medicine, Research and Development Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-5621-8266; gelana2010@yandex.ru

Karin B. Mirzaev, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Senior Research Associate of Research Laboratory for Genomic Predictors of Adverse Drug Reactions, Research and Development Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-9307-4994; karin05doc@yandex.ru

Dmitry A. Sychev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-4496-3680; dmitry.alex.sychev@gmail.com