

# Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения пероральных антикоагулянтов: клинические случаи

Л.В. Федина<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>, [fedina201368@gmail.com](mailto:fedina201368@gmail.com)

И.Н. Сычев<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>, [sychevigor@mail.ru](mailto:sychevigor@mail.ru)

Т.Д. Растворова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4606-4507>, [rastvorova.tatiana.d@gmail.com](mailto:rastvorova.tatiana.d@gmail.com)

К.Б. Мирзаев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>, [karin05doc@yandex.ru](mailto:karin05doc@yandex.ru)

Д.А. Сычев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, [dmitry.alex.sychev@gmail.com](mailto:dmitry.alex.sychev@gmail.com)

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

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

## Резюме

Антикоагулянты играют важную роль в снижении осложнений и смертности, связанных с тромбозом. В течение некоторого времени антагонисты витамина К (АВК) были основными препаратами, используемыми для длительной пероральной антикоагулянтной терапии, но в связи со значительными ограничениями АВК за последнее десятилетие фармакологические исследования привели к разработке новых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) прямого действия. ПОАК характеризуются быстрым началом действия с достижением пиковых уровней в течение 2–4 ч (период полураспада составляет около 12 ч, что намного короче, чем у АВК), более предсказуемым антикоагулянтным эффектом, отсутствием необходимости в подборе дозы, рутинного лабораторного контроля фармакодинамического эффекта, меньшей частотой клинически значимых взаимодействий с лекарственными средствами по сравнению с варфарином. Но антикоагулянты все так же могут вызывать серьезные нежелательные лекарственные реакции в виде геморрагических осложнений у госпитализированных пациентов, что подтверждается в исследованиях. В настоящее время фармакогенетические и фармакокинетические исследования рассматриваются как перспективные подходы к повышению безопасности современной фармакотерапии, позволяющие прогнозировать и профилировать различные нежелательные лекарственные реакции. Кроме того, появляются исследования, показывающие значение генетических особенностей пациентов в отношении метаболизма ПОАК, а также описаны клинические ситуации, где различные полиморфизмы генов могли быть ответственны за изменение фармакокинетики ПОАК. В данной статье рассмотрены клинические случаи применения фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга для оптимизации клинической эффективности и максимальной безопасности антикоагулянтной терапии апиксабаном и ривароксабаном.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, терапевтический лекарственный мониторинг, апиксабан, ривароксабан, персонализированная медицина

**Благодарности.** Работа была поддержана грантом РФФИ №22-15-00251 «Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода».

**Для цитирования:** Федина Л.В., Сычев И.Н., Растворова Т.Д., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения пероральных антикоагулянтов: клинические случаи. *Медицинский совет.* 2023;17(13):8–14. <https://doi.org/10.21518/ms2023-162>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical and pharmacological approaches to personalization of the prescription of oral anticoagulants: clinical cases

Ludmila V. Fedina<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>, [fedina201368@gmail.com](mailto:fedina201368@gmail.com)

Igor N. Sychev<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>, [sychevigor@mail.ru](mailto:sychevigor@mail.ru)

Tatiana D. Rastvorova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4606-4507>, [rastvorova.tatiana.d@gmail.com](mailto:rastvorova.tatiana.d@gmail.com)

Karin B. Mirzaev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>, [karin05doc@yandex.ru](mailto:karin05doc@yandex.ru)

Dmitriy A. Sychev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, [dmitry.alex.sychev@gmail.com](mailto:dmitry.alex.sychev@gmail.com)

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, BARRIKADNAYA ST., Moscow, 125993, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia

## Abstract

Anticoagulants play an important role in reducing complications and mortality associated with thromboembolic disease. For some time, vitamin K antagonists (VKAs) have been the main drugs used for long-term oral anticoagulant therapy, but because of the significant limitations of VKAs over the past decade, pharmacological research has led to the development of new direct acting

oral anticoagulants (DOACs). Direct-acting oral anticoagulants have a rapid onset of action with peak levels within 2–4 hours and a half-life of about 12 hours, which is much shorter than that of vitamin K antagonists, a more predictable anticoagulant effect, no need for dose selection, routine laboratory monitoring of pharmacodynamic effects, and a lower frequency of clinically significant drug-drug interactions compared with warfarin. But anticoagulants can still cause serious adverse drug reactions (ADRs) in the form of hemorrhagic complications in hospitalized patients, as confirmed in studies. Currently, clinical-pharmacological technologies of personalized medicine such as pharmacogenetic and pharmacokinetic studies are considered as promising approaches to improve the safety of modern pharmacotherapy, allowing the prediction and prevention of various ADRs. In addition, there are emerging studies showing the importance of genetic features of patients in relation to the metabolism of oral anticoagulants, as well as described clinical situations where different gene polymorphisms, could be responsible for changes in the pharmacokinetics of DOACs. This article reviews clinical cases in which pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are used to optimize the clinical efficacy and maximum safety of anticoagulant therapy with apixaban and rivaroxaban.

**Keywords:** pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring, apixaban, rivaroxaban, personalized medicine

**Acknowledgments.** The work was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 22-15-00251 “Personalized use of direct oral anticoagulants based on the pharmacogenomic approach”.

**For citation:** Fedina L.V., Sychev I.N., Rastvorova T.D., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Clinical and pharmacological approaches to personalization of the prescription of oral anticoagulants: clinical cases. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-162>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Антагонисты витамина К (АВК) десятилетиями использовались для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений [1]. За последние несколько лет появились прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), включая один прямой ингибитор тромбина (дабигатрана этексилат) и три ингибитора фактора Ха (апиксабан, эдоксабан и ривароксабан). В рандомизированных контролируемых исследованиях, сравнивающих прямые ПОАК с традиционными АВК, все прямые ПОАК продемонстрировали благоприятное соотношение пользы и риска в их профиле безопасности и эффективности, в профилактике тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), а также в профилактике и лечении венозной тромбоэмболии [1].

Но антикоагулянты все же могут вызывать серьезные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) в виде геморрагических осложнений у госпитализированных пациентов, что подтверждается в исследованиях [2]. Кровотечения, связанные с применением антикоагулянтов в структуре нежелательных реакций, являются самыми частыми причинами смерти и госпитализаций пациентов во всем мире. Помимо этого, антикоагулянты занимают 1-е место по причинам обращения за неотложной помощью в связи с НЛР и 2-е место после инсулина по частоте повторных госпитализаций, связанных с НЛР [3]. На данный момент существует большое количество данных, свидетельствующих о том, что серьезные кровотечения и профилактика тромбоэмболических осложнений зависят от концентрации прямых ПОАК в плазме крови. Следует отметить, что, согласно клиническим рекомендациям, рутинный лабораторный контроль антикоагулянтного эффекта ПОАК или определение плазменных концентраций не рекомендован, поскольку до сегодняшнего дня не было определено никаких терапевтических диапазонов для антикоагулянтов [4]. Однако в одном

из исследований были получены результаты, свидетельствующие о повышении безопасности антикоагулянтной терапии при проведении мониторинга пиковой и остаточной равновесной концентрации дабигатрана [5].

В вариабельность фармакологического ответа на ПОАК вносят вклад различные клинико-демографические (возраст, нарушение функции почек, расовая и этническая принадлежность, пол, курение, межлекарственные взаимодействия, диета и др.) и генетические факторы (полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома P-450 и транспортеры лекарственных средств и др.) [6]. Например, ривароксабан и апиксабан являются субстратами P-гликопротеина (P-gp) – трансмембранного белка-транспортера, который осуществляет эффлюкс антикоагулянтов из просвета желудочно-кишечного тракта, а также участвует в их печеночной и почечной элиминации и кодируется геном *ABCB1*, а также имеют CYP450-опосредованный метаболизм: ривароксабан в основном через CYP3A4/A5, а апиксабан метаболизируется через CYP3A4 и в меньшей степени через CYP2C19, CYP1A2, CYP2C8 и CYP2C9 [7–10]. Поэтому знание фармакокинетических процессов позволило выделить гены-кандидаты для оценки взаимосвязи носительства конкретных аллельных вариантов генов с риском НЛР на фоне антикоагулянтной терапии. С учетом этого носительство следующих полиморфных маркеров, вероятно, может повлиять на безопасность антикоагулянтной терапии ПОАК: *CYP3A4\*22* (c.522-191C>T, rs35599367), *CYP3A5\*3* (c.219-237A>G, rs776746), *ABCB1* (c.3435T>C, rs1045642; c.2692-2236C>T, rs4148738)<sup>1</sup>.

В данной статье рассмотрены клинические случаи применения фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для оптимизации клинической эффективности и максимальной безопасности антикоагулянтной терапии ривароксабаном и апиксабаном.

<sup>1</sup> PharmGKB. Available at: <https://www.pharmgkb.org/>.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

В отделение реанимации и интенсивной терапии (неврологическая реанимация), осуществляющее экстренную помощь пациентам с острыми сосудистыми заболеваниями головного мозга, поступила пациентка С., 61 год, с жалобами на головокружение, онемение в области губ и слабость в левых конечностях с предварительным диагнозом «инсульт не уточнен как кровоизлияние или инфаркт (острое нарушение мозгового кровообращения)». Год назад находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении с диагнозом «инфаркт головного мозга» (отмечался эпизод потери сознания, головокружение, по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга патологии не выявлено). Также из анамнеза известно, что длительное время страдает гипертонической болезнью III степени, 3-й стадии, риском сердечно-сосудистых осложнений IV степени и пароксизмальной формой ФП, пароксизмом неизвестной давности CHA2DS2-VASc (оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий) 4 балла.

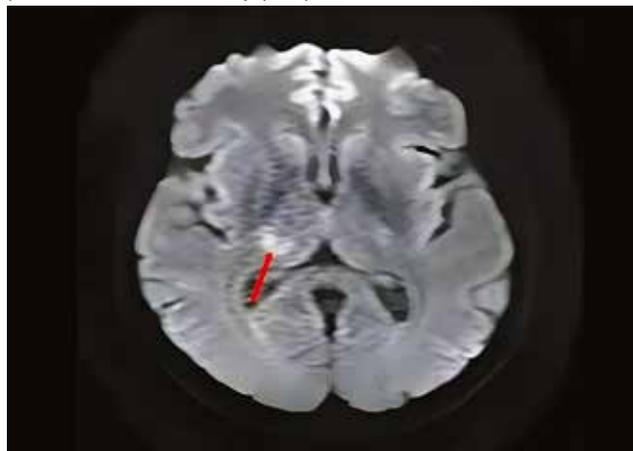
При осмотре общее состояние средней тяжести. Уровень сознания – ясное. Кожные покровы бледные, теплые, нормальной влажности. Подкожно-жировая клетчатка развита нормально. Отеки не выявлены, температура тела 36,5 °С. Дыхание ровное, ритмичное, частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в мин. При аускультации дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм сердца правильный. Сердечные шумы не выслушиваются. Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения. Артериальное давление (АД) 135/65 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 в мин. Живот симметричный, не вздут, мягкий, безболезненный. Перитонеальные симптомы отрицательные. Мочеиспускание безболезненное. При оценке неврологического статуса шкала мобильности Ривермид: может повернуться со спины на бок без помощи (1 балл). Зрачки D = S, прямая и содружественная реакция на свет не нарушена. Поля зрения в норме. Движение глазных яблок в полном объеме. Диплопии нет. Нистагма нет. Лицо симметричное, язык по средней линии. Речь правильная. Глотание не нарушено. Сухожильные рефлексы D ≤ S, патологические знаки отрицательные. Предъявляет левосторонний гемипарез: в руке – 4 балла, в ноге – 2. Левосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы выполняет справа. Менингеальных знаков нет. Речевой ответ ориентирован. Двигательный ответ по просьбе. Реакция открывания глаз самостоятельная. Самостоятельное дыхание в норме.

Также известно, что пациентка в течение 5 лет принимает ривароксабан по 20 мг 1 раз в сутки без учета приема пищи, для улучшения засыпания – Валокордин 30 капель в течение 11 мес. и пропафенон.

При инструментальном исследовании на КТ грудной полости инфильтративных изменений не выявлено. На магнитно-резонансной томографии головного мозга картина ишемического инфаркта в бассейне правой задней мозговой артерии в острой стадии (рисунок).

● **Рисунок.** МРТ головного мозга пациентки С. при поступлении: инфаркт головного мозга в бассейне правой задней мозговой артерии

● **Figure.** Brain MRI of patient S. on admission showing right posterior cerebral artery (PCA) infarction



Церебральная микроангиопатия. На электрокардиографии ритм синусовый, правильный, ЧСС 75 в мин., PQ 0,20 сек, QRS 0,10 сек, QT 0,39 сек. При дуплексном сканировании вен нижних конечностей ультразвуковых признаков тромбозов не выявлено.

При лабораторном обследовании лейкоциты  $3,52 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 143 г/л, тромбоциты  $224 \times 10^9/л$ , глюкоза 6,5, креатинин 80,58 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 24 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 30 МЕ/л. Скорость клубочков фильтрации (СКФ) по Кокрофту – Голту 78 мл/мин. Коагулограмма: фибриноген 2,94 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 30,7, международное нормализованное отношение (МНО) 1,19, протромбиновое время 15,4.

По результатам проведенного обследования был выставлен диагноз «инфаркт головного мозга в бассейне правой задней мозговой артерии, неуточненный патогенетический вариант». NIHSS (шкала инсульта Национального института здоровья) – 16 баллов, шкала Рэнкина – 2 балла, шкала Ривермид – 13 баллов.

У пациентки была заподозрена клиническая неэффективность антикоагулянтной терапии ривароксабаном, поэтому она была консультирована врачом – клиническим фармакологом для выбора наиболее рациональной фармакотерапии для профилактики тромбоэмболических осложнений. По рекомендации клинического фармаколога было проведено молекулярно-генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов *CYP3A4\*22* (с.522-191C>T, rs35599367), *CYP3A5\*3* (с.219-237A>G, rs776746), кодирующих ферменты, метаболизирующие ривароксабан, и *ABCB1* (с.3435T>C, rs1045642; с.2692-2236C>T, rs4148738), кодирующего белок-переносчик P-gp. Исследование проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, а также определение концентрации ривароксабана в крови с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Кроме того, была проведена оценка межлекарственных взаимодействий.

В конечном счете плазменная концентрация ( $C_{\text{trough}}$ ) ривароксабана у пациентки составила 17,3 мкл/л, что недостаточно для предотвращения тромботических осложнений (диапазон  $C_{\text{trough}}$  44 (12–173) мкл/л) [11]. Также пациентка оказалась носителем генотипа CC по полиморфизму rs1045642 (с.3435T>C) гена *ABCB1*. Известно, что пиковая концентрация ниже у носителей генотипа CC аллельного варианта rs1045642 гена *ABCB1*, чем у носителей TT-генотипа, а  $AUC_{0-\infty}$  ниже у носителей CC-варианта rs1045642, чем у носителей TT-генотипа [12]. Объяснением низкой плазменной концентрации ривароксабана также могло быть то, что пациентка не следовала инструкции по применению препарата и принимала ривароксабан вне связи с приемом пищи<sup>2</sup>. При приеме ривароксабана 20 мг натощак биодоступность составляет 66%. Во время еды отмечается увеличение биодоступности до 95–99%, что приводит к достижению целевых плазменных концентраций [13]. Также пациентка принимала на постоянной основе индуктор P-гр/СYP3A4 (фенобарбитал), так как в 20 каплях (1 мл) Валокордина содержится 18,4 мг фенобарбитала<sup>3</sup>. Вероятно, исходом данного межлекарственного взаимодействия также могло служить снижение плазменной концентрации ривароксабана и, следовательно, уменьшение эффективности антикоагулянтной терапии<sup>4</sup>.

На 7-е сутки пациентка была выписана из стационара с клиническим улучшением состояния. В данном случае для повышения эффективности антикоагулянтной терапии в дальнейшем были даны рекомендации для перехода на другие ПОАК (апиксабан, дабигатран) с учетом того, что прием пищи не влияет на биодоступность этих препаратов, а также не выявлено, что носительство варианта CC по rs1045642 гена *ABCB1* (с.3435T>C) приводит к снижению плазменных концентраций данных антикоагулянтов, также рекомендовано отменить Валокордин, так как риск межлекарственного взаимодействия с апиксабаном и дабигатраном остается высоким [14].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

В отделение реанимации и интенсивной терапии поступила пациентка Е., 55 лет, с жалобами на выраженную одышку, кашель с желтой мокротой и отек правой нижней конечности. Из анамнеза известно, что в течение месяца нарастала одышка; с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) доставлена в стационар бригадой скорой медицинской помощи. При опросе пациентки стало известно, что перенесла ТЭЛА за 4 года до нынешней госпитализации, после выписки из стационара некоторое время принимала ривароксабан, также длительное время страдает гипертонической болезнью (постоянно гипотензивные препараты не принимает) и бронхиальной астмой (с нерегулярной ингаляционной терапией).

При осмотре общее состояние средней тяжести. Уровень сознания – ясное. Кожные покровы розовые, теплые, влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно. Отек правой нижней конечности. Температура тела 37,0 °С. Речевой ответ ориентирован. Менингеальные симптомы отрицательные. Глазные яблоки по средней линии. Зрачки округлой формы, средней величины. Анизокория не отмечается, OD = OS. Фотореакция нормальная. Дыхание – экспираторная одышка, ритмичное, ЧДД 26 в мин. Аускультация: дыхание жесткое, хрипы сухие, область сердца без особенностей, тоны сердца приглушены. АД 140/105 мм рт. ст., ЧСС 114 в мин. Язык розовый, влажный, без налета. Живот симметричный, не вздут, мягкий. Живот безболезненный. Перитонеальные симптомы отрицательные. Мочеиспускание безболезненное.

При инструментальном исследовании на КТ грудной полости инфильтративных изменений не выявлено. На КТ-ангиопульмонографии данных о ТЭЛА не получено. На ЭКГ ритм синусовый, правильный, ЧСС 85 в мин., PQ 0,15 сек, QRS 0,08 сек, QT 0,38 сек. Вольтаж в норме. Вертикальное положение электрической оси сердца. При дуплексном сканировании вен нижних конечностей ультразвуковые признаки подколенной вены справа без флотации. Оценка функции внешнего дыхания: нарушение проходимости бронхов по обструктивному типу умеренно выражено. Жизненная емкость легких умеренно снижена.

При лабораторном обследовании лейкоциты  $12,3 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 127 г/л, тромбоциты  $298 \times 10^9/л$ , глюкоза 5,5, креатинин 88,1 ммоль/л, АЛТ 20 МЕ/л, АСТ 26 МЕ/л. СКФ по Кокрофту – Голту 90,72 мл/мин, СРБ 54 мг/л. Коагулограмма: фибриноген 2,85 г/л, АЧТВ 34,2, МНО 1,42, протромбиновое время 18,4. При клиническом анализе мокроты лейкоциты покрывают все поле зрения.

По результатам проведенного обследования был выставлен диагноз «окклюзионный тромбоз подколенной вены справа, бронхиальная астма средней степени тяжести, обострение; гнойный трахеобронхит». Пациентка была переведена в отделение сердечно-сосудистой хирургии, где ей была назначена антикоагулянтная (апиксабан), гипотензивная (эналаприл), купирующая бронхообструктивный синдром (ипратерол) и антибактериальная терапия (кларитромицин).

На 5-е сутки пациентка пожаловалась лечащему врачу на сильное носовое кровотечение и появление синяков на теле. На консультацию был вызван врач – клинический фармаколог для возможной коррекции терапии, так как, вероятно, кровотечение было связано с проведением антикоагулянтной терапии. По рекомендации клинического фармаколога было проведено молекулярно-генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов *CYP3A4\*22* (с.522-191C>T, rs35599367), *CYP3A5\*3* (с.219-237A>G, rs776746), кодирующих ферменты, метаболизирующие апиксабан, и *ABCB1* (с.3435T>C, rs1045642; с.2692-2236C>T, rs4148738), кодирующего белок-переносчик P-гр. Исследование проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, а также определение концентрации апиксабана в крови с помощью метода

<sup>2</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Ривароксабан. Номер регистрации ЛП-№(001028)-(PF-RU), дата регистрации 18.07.2022. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=41235f14-5d13-4019-a9c1-cf2ab7b4d3c3](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=41235f14-5d13-4019-a9c1-cf2ab7b4d3c3).

<sup>3</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Валокордин. Номер регистрации П N012893/01, дата регистрации 11.01.2010. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6f720c72-88c8-4676-a2d5-463b93438c90](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6f720c72-88c8-4676-a2d5-463b93438c90).

<sup>4</sup> Rivaroxaban. Available at: <https://www.drugs.com/mtm/rivaroxaban.html>.

высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Кроме того, была проведена коррекция антибактериальной терапии (отмена кларитромицина и назначение ампициллина + сульбактама, так как кларитромицин является сильным ингибитором CYP3A4 и P-гр. Совместный прием ингибиторов CYP3A4 и (или) P-гр может привести к повышению плазменной концентрации ПОАК (в том числе и аписабана) и, соответственно, увеличить риск кровотечений [14].

На 10-е сутки пациентка была выписана из стационара с клиническим улучшением состояния, носовые кровотечения не рецидивировали.

Согласно результатам фармакогенетического тестирования и данным измерения равновесной концентрации аписабана в плазме крови, плазменная концентрация ( $C_{\text{trough}}$ ) аписабана у пациентки составила 274,91 мкл/л, что, вероятно, является достаточно высокой остаточной равновесной концентрацией и повышает риск развития кровотечений [15]. Также пациентка оказалась носителем аллеля G CYP3A5\*3 A>G. На данный момент наиболее изучена роль нефункционального аллеля G гена CYP3A5\*3 A>G [16]. У людей с генотипом AG по варианту CYP3A5\*3 метаболизм аписабана может быть нарушен за счет носительства одного нефункционального аллеля G, и это может являться фактором риска развития нежелательных реакций (в частности, кровотечений) при приеме аписабана [16].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Дабигатран, ривароксабан, аписабан и эдоксабан являются прямыми ПОАК, которые все чаще используются во всем мире [17]. Принимая во внимание их широкое применение для профилактики тромбозов в кардиологии, неврологии, ортопедии, а также их различную фармакокинетику и фармакогенетическую зависимость, крайне важно изучать новые возможности применения ПОАК и прогнозировать их дозирование при применении в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами [18], особенно с учетом того, что многочисленные фармакоэпидемиологические исследования показывают, что полипрагмазия является основным фактором риска развития НЛР у пациентов [19].

Данные клинические ситуации демонстрируют важность использования ТЛМ и фармакогенетического тестирования в сложных клинических ситуациях:

- рецидивирующий тромбоз;
- совместный прием лекарственных препаратов, влияющих на концентрацию ПОАК в плазме крови;
- почечная и печеночная недостаточность;
- экстремальная масса тела у пациентов, принимающие ПОАК.

В приведенных клинических ситуациях оба пациента принимали либо индукторы CYP3A4 и (или) P-гр, либо ингибиторы, что привело к межлекарственным взаимодействиям с ПОАК и, возможно, отразилось на эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии. Известно, что потенциальные лекарственные взаимодействия ПОАК у пациентов с ФП составляют 53%. Так,

совместный прием ингибиторов CYP3A4 и (или) P-гр (4% от всех ПОАК) может привести к повышению плазменной концентрации ПОАК и, соответственно, увеличению риска кровотечений. Напротив, совместный прием ПОАК и индукторов CYP3A4 и (или) P-гр (1% от всех ПОАК) потенциально приводит к снижению концентрации ПОАК в плазме крови и увеличивает риск инсульта или системной тромбоэмболии у пациентов с ФП [20]. В ретроспективном исследовании, в котором изучалась безопасность кларитромицина (сильного ингибитора CYP3A4 и P-гр) по сравнению с азитромицином (ингибитором P-гр) для пациентов, принимающих ПОАК, включая аписабан, обнаружено, что кларитромицин ассоциируется с более высокой частотой госпитализации в связи с большим кровотечением [21]. И наоборот, фармакокинетический анализ сообщает о значительном снижении ( $AUC_{\infty}$ ) при приеме рифампицина, который является комбинированным индуктором P-гр и сильным индуктором CYP3A4 [22].

Кроме того, мы описали генетические факторы риска, которые также необходимо учитывать при назначении антикоагулянтной терапии, так как они могут повлиять на эффективность и безопасность использования ПОАК. В настоящее время появляются работы, показывающие значение генетических особенностей пациентов в отношении метаболизма ПОАК [23]. Крупных исследований по этой проблеме на данный момент существенно не хватает [24].

В первом клиническом случае пациентка оказалась носителем генотипа CC аллельного варианта rs1045642 (с.3435T>C) гена ABCB1. На экспрессию белков-транспортеров ривароксабана могут влиять полиморфные варианты гена ABCB1, но информация об их клиническом значении на данный момент весьма противоречива. Систематический обзор и метаанализ Q. Xie et al. показали, что  $C_{\text{max}}$  ниже у носителей генотипа CC по полиморфизму rs1045642 гена ABCB1, чем у носителей TT-генотипа и у носителей генотипа GG варианта rs2032582 (с. 2677T>G/A) гена ABCB1, чем у носителей аллеля A/T, а  $AUC_{0-\infty}$  ниже у носителей генотипа CC варианта rs1045642, чем у носителей TT-генотипа [12]. Согласно I. Gouin-Thibault et al., полиморфизмы гена ABCB1 нельзя рассматривать как значимую детерминанту индивидуальной вариабельности фармакокинетики ривароксабана, а комбинированное применение ингибитора P-гр/CYP3A4 кларитромицина с ривароксабаном может потребовать осторожности у пациентов с риском передозировки, поскольку это приводит к двукратному увеличению AUC у пациентов с вариантами генотипов по гену ABCB1 [25]. Отечественные ученые также не обнаружили существенных различий в пиковых равновесных концентрациях ривароксабана между мутантными и дикими гаплотипами гена ABCB1 [26].

Во втором клиническом случае пациентка оказалась носителем нефункционального аллеля G полиморфного варианта CYP3A5\*3, что, вероятно, ведет к тому, что метаболизм аписабана может замедляться, что является фактором риска развития нежелательных реакций (в частности, кровотечений) при приеме аписабана [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины, такие как фармакогенетическое тестирование и ТЛМ, рассматриваются как перспективный подход к безопасности современной фармакотерапии, позволяющие прогнозировать и профилировать нежелательные побочные реакции и резистентность к фармакотерапии. Данные клинические наблюдения демонстрируют важность использования этих методов в реальной клинической практике для повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии.

стентность к фармакотерапии. Данные клинические наблюдения демонстрируют важность использования этих методов в реальной клинической практике для повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии.



Поступила / Received 28.02.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2023  
Принята в печать / Accepted 17.04.2023

## Список литературы / References

1. Franco Moreno A.I., Martín Díaz R.M., García Navarro M.J. Direct oral anticoagulants: An update. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(5):198–206. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.042>.
2. Rusin G., Koniecznyńska M., Bijak P., Desteghe L., Heidbuchel H., Malinowski K.P., Undas A. Bleeding Tolerance Among Patients With Atrial Fibrillation on Oral Anticoagulation. *Can J Cardiol*. 2020;36(4):500–508. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.09.004>.
3. Shehab N., Lovegrove M.C., Geller A.I., Rose K.O., Weidle N.J., Budnitz D.S. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013–2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115–2125. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16201>.
4. Padrini R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0501-y>.
5. Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ*. 2014;349:g4747. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4747>.
6. Скрипка А.И., Когай В.В., Листратов А.И., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):111–120. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.07.000045>.
7. Skripka A.I., Kogay V.V., Listratov A.I., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. Personalized approach for direct oral anticoagulant prescription: from theory to practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(7):111–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.07.000045>.
8. Byon W., Garonzik S., Boyd R.A., Frost C.E. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(10):1265–1279. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00775-z>.
9. Eriksson B.I., Quinlan D.J., Weitz J.J. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(1):1–22. <https://doi.org/10.2165/0003088-200948010-00001>.
10. Persson P.B. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of oral factor Xa inhibitors. *Clin Pharmacol*. 2015;7:77–78. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S80986>.
11. Gong I.Y., Kim R.B. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(Suppl. 7):S24–33. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.04.002>.
12. Mueck W., Stampfuss J., Kubitzka D., Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(1):1–16. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0100-7>.
13. Xie Q., Xiang Q., Mu G., Ma L., Chen S., Zhou S. et al. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2018;24(30):3558–3565. <https://doi.org/10.2174/1381612824666181018153641>.
14. Stampfuss J., Kubitzka D., Becka M., Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(7):549–561. <https://doi.org/10.5414/CP201812>.
15. Mar P.L., Gopinathannair R., Gengler B.E., Chung M.K., Perez A., Dukes J. et al. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(6):e007956. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.007956>.
16. Wieland E., Shipkova M. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Monitoring of Direct-Acting Oral Anticoagulants: Where Do We Stand? *Ther Drug Monit*. 2019;41(2):180–191. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000594>.
17. Ueshima S., Hira D., Fujii R., Kimura Y., Tomitsuka C., Yamane T. et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(9):329–336. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000294>.
18. Heit J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1611–1617. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01415.x>.
19. Gelosa P., Castiglioni L., Tenconi M., Baldessin L., Racagni G., Corsini A., Bellosa S. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res*. 2018;135:60–79. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.07.016>.
20. Shnyder N.A., Petrova M.M., Shesternya P.A., Savinova A.V., Bochanova E.N., Zimnitskaya O.V. et al. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines*. 2021;9(5):451. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050451>.
21. Holm J., Mannheimer B., Malmström R.E., Eliasson E., Lindh J.D. Bleeding and thromboembolism due to drug-drug interactions with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants—a Swedish, register-based cohort study in atrial fibrillation outpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(5):409–419. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03015-7>.
22. Hill K., Sucha E., Rhodes E., Carrier M., Garg A.X., Harel Z. et al. Risk of Hospitalization With Hemorrhage Among Older Adults Taking Clarithromycin vs Azithromycin and Direct Oral Anticoagulants. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1052–1060. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1835>.
23. Vakkalagadda B., Frost C., Byon W., Boyd R.A., Wang J., Zhang D. et al. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(2):119–127. <https://doi.org/10.1007/s40256-015-0157-9>.
24. Raymond J., Imbert L., Cousin T., Duflo T., Varin R., Wils J., Lamoureux F. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2021;11(1):37. <https://doi.org/10.3390/jpm11010037>.
25. Palmirotta R. Direct Oral Anticoagulants (DOAC): Are We Ready for a Pharmacogenetic Approach? *J Pers Med*. 2021;12(1):17. <https://doi.org/10.3390/jpm12010017>.
26. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., Siguret V., Salem J.E., Narjoz C. et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):273–283. <https://doi.org/10.1111/jth.13577>.
27. Sychev D., Minnigulov R., Bochkov P., Ryzhikova K., Yudina I., Lychagin A., Morozova T. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(5):413–420. <https://doi.org/10.1007/s40292-019-00342-4>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Сычев, Д.А. Сычев, К.Б. Мирзаев

Написание текста – Л.В. Федина, Т.Д. Растворова

Обзор литературы – Л.В. Федина, Т.Д. Растворова

Перевод на английский язык – Л.В. Федина

Редактирование – И.Н. Сычев, Д.А. Сычев, К.Б. Мирзаев

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Сычев, Д.А. Сычев, К.Б. Мирзаев

### Contribution of authors:

Concept of the article – Igor N. Sychev, Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev

Text development – Ludmila V. Fedina, Tatiana D. Rastvorova

Literature review – **Ludmila V. Fedina, Tatiana D. Rastvorova**

Translation into English – **Ludmila V. Fedina**

Editing – **Igor N. Sychev, Dmitriy A. Sychev, Karin B. Mirzaev**

Approval of the final version of the article – **Igor N. Sychev, Dmitriy A. Sychev, Karin B. Mirzaev**

#### **Информация об авторах:**

**Федина Людмила Владимировна**, аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач – клинический фармаколог отделения клинической фармакологии, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; fedina201368@gmail.com

**Сычев Игорь Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, 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; sychevigor@mail.ru

**Растворова Татьяна Дмитриевна**, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; rastvorova.tatiana.d@gmail.com

**Мирзаев Карин Бадавиевич**, д.м.н., проректор по научной работе и инновациям, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; karin05doc@yandex.ru

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dmitry.alex.sychev@gmail.com

#### **Information about the authors:**

**Ludmila V. Fedina**, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Clinical Pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; fedina201368@gmail.com

**Igor N. Sychev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 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, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; sychevigor@mail.ru

**Tatiana D. Rastvorova**, Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; rastvorova.tatiana.d@gmail.com

**Karin B. Mirzaev**, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; karin05doc@yandex.ru

**Dmitriy A. Sychev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dmitry.alex.sychev@gmail.com