

Антикоагулянтная терапия апиксабаном на основе фармакогенетического подхода: курс на безопасность

Л.В. Федина^{1,2✉}, fedina201368@gmail.com, И.Н. Сычев^{1,2}, Н.П. Денисенко³, Ш.П. Абдуллаев³, К.Б. Мирзаев¹, Д.А. Сычев¹

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

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

³ Научно-исследовательский центр Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125284, Россия, Москва, Боткинский проезд, д. 7, корп. 2

Резюме

В течение последних 60 лет антагонисты витамина К (АВК) были основными препаратами, используемыми для длительной пероральной антикоагулянтной терапии. В связи со значительными ограничениями АВК за последнее десятилетие были созданы пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК). ПОАК имеют предсказуемый фармакокинетический профиль и лишены недостатков, присущих антагонистам витамина К. Аликсабан – пероральный антикоагулянт прямого действия, ингибитор фактора Ха, применяемый для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и тромбозами глубоких вен. Несмотря на использование рекомендованных дозировок, у некоторых пациентов все еще могут наблюдаться кровотечения или отсутствие нужного антикоагулянтного эффекта. С учетом этого крайне важно изучить новые возможности применения прямых оральных антикоагулянтов и спрогнозировать их дозировку при применении в монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Кроме того, недавние исследования документально подтвердили индивидуальную вариабельность уровней ПОАК в плазме. Фармакогенетика ПОАК – относительно новая область исследований. Необходимо понять роль фармакогенетики в адаптации антикоагулянтной терапии в соответствии с генетическими особенностями пациента. В этом научном обзоре актуальных данных мы детально описываем особенности фармакокинетики и фармакогенетики апиксабана, а также новые данные, касающиеся клинических характеристик, которые определяют необходимую дозировку и риск побочных лекарственных реакций (НЛР). Ведь полученные к настоящему времени результаты фундаментальных и клинических исследований, безусловно, свидетельствуют о неоспоримом влиянии изменений генома на фармакокинетику ПОАК.

Ключевые слова: ПОАК, фармакогенетика, фармакокинетика, персонализированная медицина, фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен

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

Для цитирования: Федина ЛВ, Сычев ИН, Денисенко НП, Абдуллаев ШП, Мирзаев КБ, Сычев ДА. Антикоагулянтная терапия апиксабаном на основе фармакогенетического подхода: курс на безопасность. *Медицинский совет*. 2023;17(16):171–177. <https://doi.org/10.21518/ms2023-332>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anticoagulant therapy with apixaban based on a pharmacogenetic approach: a course to safety

Ludmila V. Fedina^{1,2✉}, fedina201368@gmail.com, Igor N. Sychev^{1,2}, Natalia P. Denisenko³, Sherzod P. Abdullaev³, Karin B. Mirzaev¹, Dmitry A. Sychev¹

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

² Yudin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 4, Kolomensky Passages, Moscow, 115446, Russia

³ Research Center of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 7, Bldg. 2, Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

For the past 60 years, vitamin K antagonists (VKAs) have been the main drugs used for long-term oral anticoagulant therapy. Because of the significant limitations of AVCs, direct-acting oral anticoagulants (DOAKs) have been developed over the past decade. DOAKs have a predictable pharmacokinetic profile and lack the disadvantages of vitamin K antagonists. Apixaban is an oral direct-acting factor Xa inhibitor used for the prevention of thromboembolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) and deep vein thrombosis. Despite the use of recommended dosages, some patients may still experience bleeding or lack the desired anticoagulant effect. With this in mind, it is critical to explore new uses for direct oral anticoagulants and to predict their dosage when used in monotherapy or in combination with other drugs. In addition, recent studies have documented individual variability in plasma POAC levels. DOAC pharmacogenetics is a relatively new area of research. There is a need to understand the role of pharmacogenetics in adapting anticoagulant therapy according to

a patient's genetic characteristics. In this scientific review of current data, we detail the pharmacokinetics and pharmacogenetics of apixaban as well as new data concerning the clinical characteristics that predetermine the necessary dosage and risk of adverse drug reactions (ADRs). Indeed, the results obtained to date from basic and clinical studies certainly indicate an undeniable influence of genomic changes on the pharmacokinetics of POACs.

Keywords: DOAC, pharmacogenetics, pharmacokinetics, personalized medicine, atrial fibrillation, deep vein thrombosis

Acknowledgments. The work was supported by Russian Science Foundation Grant No. 22-15-00251 – Personalized Use of Direct Oral Anticoagulants Based on the Pharmacogenomic Approach.

For citation: Fedina LV, Sychev IN, Denisenko NP, Abdullaev SP, Mirzaev KB, Sychev DA. Anticoagulant therapy with apixaban based on a pharmacogenetic approach: a course to safety. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):171–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-332>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Антикоагулянты играют важную роль в снижении осложнений и смертности, связанных с тромбозом и тромбоэмболией, и за последние несколько лет антикоагулянтная терапия постепенно пополнялась многочисленными новыми возможностями [1]. В течение последних 60 лет антагонисты витамина К (АВК) были основными препаратами, используемыми для длительной пероральной антикоагулянтной терапии, хотя они имеют много ограничений, таких как узкий терапевтический диапазон, значительный процент геморрагических осложнений, межлекарственные и пищевые взаимодействия и необходимость частого контроля лабораторных показателей [2]. В связи со значительными ограничениями АВК за последнее десятилетие были созданы пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК), которые были способны блокировать отдельные и специфические этапы коагуляционного каскада, в частности тромбин (фактор IIa) или фактор Стюарта (Ха), участвующие в конечном общем пути коагуляционного каскада [3, 4].

ПОАК имеют предсказуемый фармакокинетический профиль и лишены недостатков, присущих антагонистам витамина К [5]. Кроме того, завершённые рандомизированные исследования III фазы у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), тромбозом глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболией показали, что ПОАК были столь же эффективными, а в некоторых случаях и превосходили варфарин по общему профилю безопасности, постоянно снижая частоту клинически значимых кровотечений [6–8]. Последующий метаанализ подтвердил эти выводы и показал, что прямые пероральные антикоагулянты ассоциируются со значительным общим относительным снижением риска крупных кровотечений на 39% [9]. Но несмотря на многочисленные преимущества, кровотечения и тромбозомические события остаются серьёзной проблемой при использовании ПОАК [10, 11].

Необходимо понимать, что фармакологический ответ на ПОАК у разных пациентов зависит от ряда факторов, например возраста, расы, пола, наличия вредных привычек, сопутствующих заболеваний, и совместного применения с другими препаратами [12]. Также необходимо учитывать и фармакогенетические особенности человека, которые могут повлиять на эффективность и безопасность

применения ПОАК [5]. В настоящее время появляются работы, показывающие значение генетических особенностей пациентов в отношении метаболизма пероральных антикоагулянтов¹ [1].

В данном обзоре речь пойдет об аспектах эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии апиксабаном на основе такой клинко-фармакологической технологии персонализированной медицины, как фармакогенетическое тестирование.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ АПИКСАБАНА

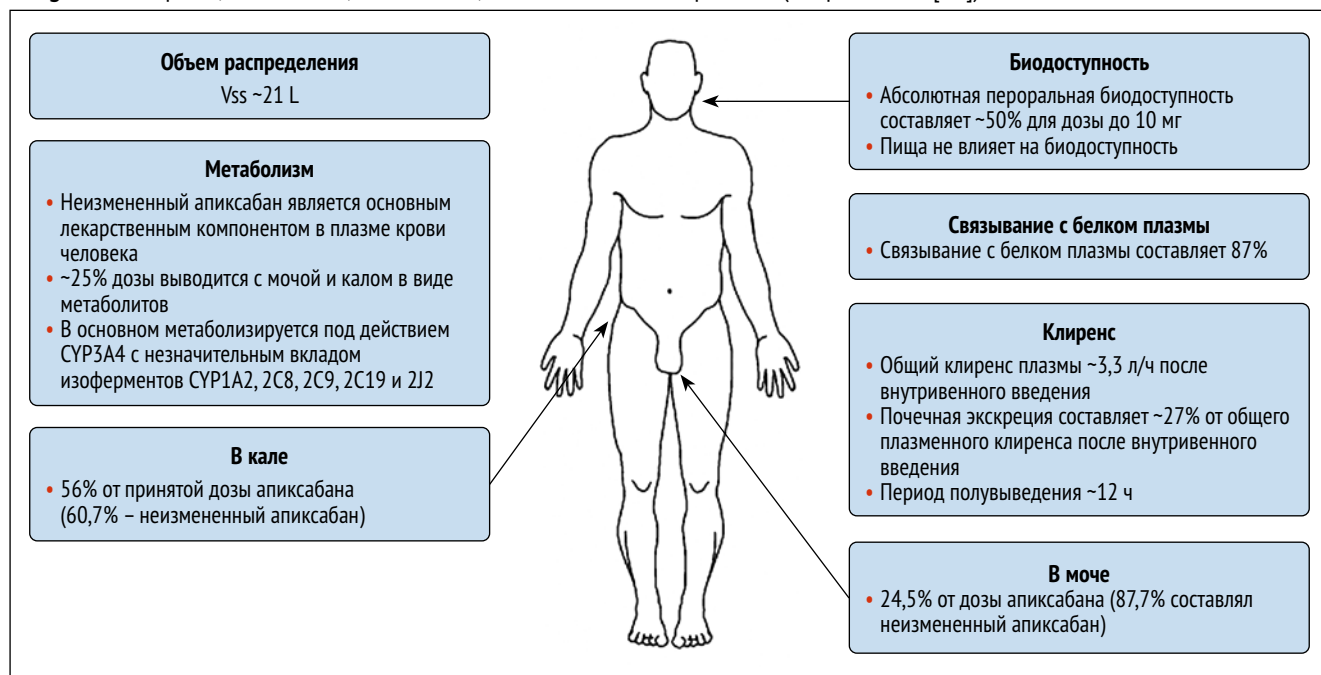
Для обеспечения эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии важно понимать особенности фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана. Апиксабан является мощным, прямым, пероральным, обратимым и высокоселективным ингибитором Ха-фактора (константа ингибирования = 0,08 нМ [0,037 нг/мл] при 25 °С), которому не требуется антитромбин III для антитромботической активности [13]. Апиксабан ингибирует свободный и связанный с тромбом Ха-фактор, а также активность протромбиназы, которая ингибирует рост тромба [14]. Ингибируя Ха-фактор, апиксабан снижает образование тромбина и тромбов. Он не оказывает прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но косвенно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином [15]. Общая информация об абсорбции, распределении, метаболизме и выведении апиксабана показана на рисунке.

Метаболические пути апиксабана включают О-деметилирование, гидроксильрование и сульфатирование гидроксильрованного о-деметил-апиксабана [16]. Фермент, ответственный за сульфатирование о-деметил-апиксабана, SULT1A1 более эффективен, чем SULT1A2, в сульфатировании о-деметил-апиксабана. О-деметил-апиксабан – наиболее известный метаболит, и на его долю приходится 25% расчетного количества активного апиксабана [17]. Важно знать, что о-деметил-апиксабан сульфат не обладает ингибирующей активностью в отношении фактора Ха, что может способствовать антикоагулянтной эффективности апиксабана [17]. Однако в основном апиксабан метаболизируется семейством цитохромов P450 в печени CYP3A4/5 с незначительным вкладом

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

● **Рисунок.** Абсорбция, распределение, метаболизм и выведение апиксабана (адапт. по [18])

● **Figure.** Absorption, distribution, metabolism, and elimination of apixaban (adapted from [18])



других изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [18]. Кроме того, все ПОАК, в т. ч. и апиксабан, являются субстратами Р-гликопротеина (ABCB1) [18]. Этот мембранный белок транспортирует многие лекарственные средства [18].

БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ АПИКСАБАНОМ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЕ

Кровотечения, связанные с применением антикоагулянтов в структуре нежелательных реакций, являются самыми частыми причинами смерти и госпитализаций пациентов во всем мире. Помимо этого, антикоагулянты занимают первое место по причинам обращения за неотложной помощью в связи с НПР и второе место после инсулина по частоте повторных госпитализаций, связанных с НПР [19]. Антикоагулянты относятся к одной из пяти основных групп лекарств, связанных с развитием НПР и безопасностью пациентов; на их долю приходится 32% НПР, регистрируемых в клинических больницах США, что вдвое больше, чем для других групп ЛС [20]. Институт безопасной лекарственной практики (ISMP) включил антикоагулянты в список лекарственных препаратов высокого риска из-за значительной частоты угрожающих жизни кровотечений или тромбозов, особенно если в медицинской организации не обеспечена безопасность их применения².

Данные субанализов многоцентровых РКИ показывают, что высокие концентрации ПОАК в плазме коррелируют с большей частотой НПР в виде кровотечений [21–23]. И наоборот, существуют наблюдательные исследования, выявившие связь между низкими плазменными уровнями ПОАК, которые измеряли в первый месяц лечения,

и возникновением тромбоэмболических осложнений [24]. Следует отметить, что согласно клиническим рекомендациям рутинный лабораторный контроль антикоагулянтного эффекта ПОАК или определение плазменных концентраций не рекомендовано, поскольку до сегодняшнего дня не было определено никаких терапевтических диапазонов для антикоагулянтов [25]. Однако в одном из исследований были получены результаты, свидетельствующие о повышении безопасности антикоагулянтной терапии при проведении мониторинга пиковой и остаточной равновесных концентраций дабигатрана [26].

Но также необходимо понимать, что фармакологический ответ на ПОАК у разных пациентов зависит от множества факторов [12].

Было изучено влияние пола на концентрацию апиксабана в плазме крови – оказалось, что действие апиксабана у женщин было на 18% более продолжительным, чем у мужчин. При этом у пациентов старше 65 лет вне зависимости от пола отмечались более высокие значения концентрации препарата в крови (среднее значение AUC было на 32% выше, чем у более молодых пациентов) [27]. Также обращает на себя внимание то, что у пациентов с массой тела более 120 кг отмечается 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 выше на 30% по сравнению с пациентами со средней массой тела [28]. Кроме того, по сравнению с пациентами с нормальным весом период полувыведения апиксабана был на 3 ч короче в группе с высоким весом и на 4 ч дольше в группе с низким весом. С учетом того, что почечная экскреция апиксабана составляет около 27% от общего клиренса, вероятно, наличие тяжелой почечной недостаточности может

² ISMP. Available at: <https://www.ismp.org>.

оказать незначительное влияние на фармакокинетику препарата. M. Chang изучил фармакокинетику апиксабана у пациентов как с нормальной функцией почек, так и с тяжелой почечной недостаточностью [29].

Учитывая, что пациенты с ПОАК часто старше и имеют множественные сопутствующие заболевания, широко распространена полипрагмазия [30]. Лекарственные взаимодействия с участием ПОАК вносят важный вклад в повышенный риск кровотечения [30]. Поскольку апиксабан является субстратом для P-гр и CYP3A4, прием апиксабана вместе с сильными ингибиторами P-гр или CYP3A4 может увеличить его концентрацию в плазме в среднем в два раза и привести к нежелательным кровотечениям, в то время как прием с индукторами P-гр или CYP3A4 может уменьшить его эффективность и концентрацию в плазме [31]. Например, фармакокинетический анализ сообщает о значительном снижении (AUC_{∞}) при приеме рифампицина, который является комбинированным индуктором P-гр и сильным индуктором CYP3A4 [32]. Снижение экспозиции препарата может привести к повышению риска тромботических осложнений и снижению эффективности апиксабана. И наоборот, ингибиторы P-гр и сильные ингибиторы CYP3A4 повышают максимальную концентрацию (C_{max}) и AUC_{∞} , что повышает риск кровотечения [33, 34]. Однако этот эффект менее выражен при использовании ингибиторов P-гр, которые лишь умеренно ингибируют CYP3A4 [33]. Поэтому на данный момент существует мнение, что взаимодействие с CYP3A4 может оказывать большее влияние на метаболизм апиксабана, чем взаимодействие с P-гр [33, 35]. Обширные фармакокинетические исследования, подробно описывающие влияние сильных ингибиторов и индукторов на концентрацию ПОАК в плазме крови вне здоровых контрольных групп, отсутствуют [36]. Одно ретроспективное исследование, в котором изучалась безопасность кларитромицина (сильного ингибитора CYP3A4 и P-гр) по сравнению с азитромицином (ингибитором P-гр) для пациентов, принимающих ПОАК, включая апиксабан, обнаружило, что кларитромицин ассоциируется с более высокой частотой госпитализации в связи с большим кровотечением [37]. Апостериорный анализ исследования ARISTOTLE оценил влияние лекарственных взаимодействий на безопасность и эффективность антикоагулянтной терапии апиксабаном [38]. Умеренные ингибиторы CYP3A4 и P-гр составляли большинство лекарственных взаимодействий с апиксабаном, и различий в исходах не было обнаружено по сравнению с пациентами, не принимающими потенциально взаимодействующие препараты [38]. Экспертами рекомендуется избегать сочетания апиксабана с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гр [36].

Однако необходимо учитывать и фармакогенетические характеристики человека, которые могут повлиять на эффективность и безопасность использования ПОАК, в т. ч. апиксабана. В настоящее время появляются работы, показывающие значение генетических особенностей пациентов в отношении метаболизма пероральных антикоагулянтов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДХОДА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ АПИКСАБАНА

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 [31].

С учетом этого полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации CYP3A4 * 22, CYP3A5 * 3 и белки-переносчики ABCB1 rs1045642 (3435C > T) и rs4148738, могут оказать влияние на активность соответствующих кодируемых соединений и повлиять на безопасность и эффективность апиксабана [31]. Крупных исследований в этом поле на данный момент существенно не хватает [39].

Наиболее изучена роль нефункционального аллеля G (rs776746) гена CYP3A5. В то же время у гетерозиготных носителей (генотип AG) метаболизм апиксабана умеренно снижен из-за носительства одного нефункционального аллеля G, а у гетерозиготных носителей (CYP3A5 * 3, генотип GG) изофермент CYP3A5 не экспрессируется. Это является фактором риска развития нежелательных реакций, в частности кровотечений, при приеме апиксабана [40]. S. Ueshim обнаружил, что пациенты с ФП и гомозиготным генотипом TT (rs77674) гена CYP3A5 могли иметь пониженные концентрации апиксабана в крови по сравнению с пациентами с генотипами CC и CT. Следовательно, носительство аллеля T может быть связано с повышенным клиренсом апиксабана [40]. Однако это исследование проводилось на азиатской популяции пациентов, что не позволяет экстраполировать результаты на другие расовые и этнические группы. В другом, более крупном исследовании, в котором проанализировали данные пациентов, участвовавших в третьей фазе крупного клинического исследования апиксабана (ARISTOTLE), авторы не повторили результаты исследования S. Ueshima [41]. Эти расхождения, вероятно, можно объяснить более надежными оценками воздействия апиксабана, большим размером выборки и достаточно мощным исследованием. Исследование ARISTOTLE было завершено в 2011 г. и включено в заявку на регистрацию препарата ELIQUIS (апиксабан) [8]. Пациенты в этом испытании ($n = 18\,201$) были взрослыми людьми с ФП, рандомизированными для лечения апиксабаном или варфарином, и наблюдались в среднем 1,8 года [8]. Данные сканирования всего генома и клинические исходы (большие кровотечения, клинически значимые незначительные кровотечения и инсульт или системная эмболия) были доступны для 2 800 пациентов, получавших апиксабан, из которых 1 325 также имели фармакокинетические данные [41].

Наивысший риск развития апиксабан-индуцированных НЛР, вызванных замедлением метаболизма препарата в печени, особенно при сочетании с препаратами-ингибиторами изофермента CYP3A5, у гомозиготных носителей нефункциональных аллелей CYP3A5 * 2 (rs28365083),

CYP3A5 * 3 (rs776746), CYP3A5 * 6 (rs10264272), CYP3A5 * 7 (rs41303343), CYP3A5 * 8 (rs55817950), CYP3A5 * 9 (rs28383479), CYP3A5 * 10 или CYP3A512 * 379854 * rs4, CYP3A5 * 3D (rs56244447), CYP3A5 * 3F (rs28365085), CYP3A53705C > T (H30Y) (rs28383468), CYP3A57298C > A (S100Y) (rs41279857). Среди них наиболее распространен нефункциональный аллель CYP3A5 * 3 (rs776746). Что касается фенотипов – пациенты являются экспрессорами CYP3A5, если они несут хотя бы один аллель CYP3A5 * 1, и неэкспрессорами, если нет. Следует отметить, что частота носительства гена CYP3A5 существенно различается в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Например, большинство европейцев не являются экспрессорами, в то время как многие люди африканского происхождения являются экспрессорами CYP3A5 [42]. Более высокие концентрации активного компонента препаратов, метаболизируемых с участием изофермента CYP3A5, в плазме крови выше у неэкспрессоров CYP3A5 по сравнению с экспрессорами [43]. Однако в исследовании А. Крюкова не было найдено статистически значимых ассоциаций между фармакокинетикой апиксабана и полиморфизмом гена CYP3A5 rs776746 [44]. Тем не менее дозирование апиксабана следует проводить с осторожностью и мониторировать нежелательные побочные реакции у пациентов, не экспрессирующих CYP3A5 (гомозиготных носителей вышеуказанных нефункциональных аллелей).

ABCB1 rs4148738, кодирующий Р-gp, в значительной степени связан с вариабельностью пиковых уровней апиксабана. В частности, в исследовании С. Dimatteo генотип rs4148738 AA имел более высокие пиковые концентрации апиксабана по сравнению с носителями аллеля G [45]. В исследовании, проведенном финскими исследователями, было выявлено, что полиморфизм ABCB1 (rs4148738) ассоциирован с более низким риском развития кровотечений у пациентов, принимающих апиксабан [46]. В исследовании А. Крюкова не было показано

значимой связи ABCB1 (rs1045642 и rs4148738) с фармакокинетикой апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и инсультом [44]. Однако, возможно, это связано с ограничением исследования – оно было проведено на выборке из 17 российских пациентов.

Носительство низкофункциональных аллелей CYP1A2 * 1C (rs2069514), CYP1A2 * 1K -729C>T (rs12720461), CYP1A2 * 1K -739T > G (rs2069526), CYP1A2 * 3 (rs56276452), CYP1A2 * 3 (rs56276452), CYP1A2 * rs (rs56276452), CYP1A2 (rs56276452), CYP1A2 * (rs56276452), CYP1A2 * (rs56276452) * 4A (rs28399424) гена CYP1A2 приводит к снижению активности изофермента CYP1A2. Это может иметь клиническое значение при длительной терапии апиксабаном у гомозиготных носителей низко- или нефункциональных аллелей гена CYP3A5 из-за кумулятивного риска и нарушения вспомогательного пути метаболизма апиксабана в печени с участием изофермента CYP1A2 [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты фундаментальных и клинических исследований ПОАК, в т. ч. и апиксабана, проведенных на сегодняшний день, указывают на неоспоримое влияние изменений генома на фармакокинетику ПОАК, но вопрос о подборе дозы препарата в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования остается открытым. С учетом этого для оптимизации клинической эффективности и максимальной безопасности современной антикоагулянтной терапии необходим системный индивидуальный подход на основе фармакокинетических исследований и фармакогенетического тестирования, которые позволяют прогнозировать и профилактировать развитие геморрагических осложнений у пациентов, принимающих ПОАК. 

Поступила / Received 05.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2023

Принята в печать / Accepted 05.09.2023

Список литературы / References

1. 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>.
2. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to Guide Cardiovascular Drug Therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):649–665. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00549-w>.
3. Ragia G, Manolopoulos VG. Pharmacogenomics of Anticoagulation Therapy: The Last 10 Years. *Pharmacogenomics*. 2019;20(16):1113–1117. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0149>.
4. Camm AJ, Fox KAA, Virdone S, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Berchuck SI et al; GARFIELD-AF investigators. Comparative Effectiveness of Oral Anticoagulants in Everyday Practice. *Heart*. 2021;107(12):962–970. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318420>.
5. Shnyder NA, Petrova MM, Shesternya PA, Savinova AV, Bochanova EN, Zimnitskaya OV 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>.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
9. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968–1975. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-571232>.
10. Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, Rose KO, Weidle NJ, Goring SK, Budnitz DS. Emergency Visits for Oral Anticoagulant Bleeding. *J Gen Intern Med*. 2020;35(1):371–373. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05391-y>.
11. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. 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>.
12. Скрипка АИ, Когай ВВ, Листратов АИ, Соколова АА, Напалков ДА, Фомин ВВ. 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>.
13. Skripka AI, Kogay VV, Listratov AI, Sokolova AA, Napalkov DA, Fomin VV. 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>.
14. Luetzgen JM, Knabb RM, He K, Pinto DJ, Rendina AR. Apixaban inhibition of factor Xa: Microscopic rate constants and inhibition mechanism in purified protein systems and in human plasma. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2011;26(4):514–526. <https://doi.org/10.3109/14756366.2010.535793>.
15. Jiang X, Crain EJ, Luetzgen JM, Schumacher WA, Wong PC. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor, inhibits human clot-bound factor Xa activity

- in vitro. *Thromb Haemost.* 2009;101(4):780–782. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19350128>.
15. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(4):478–492. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0551-3>.
 16. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(1):74–81. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0551-3>.
 17. Wang L, Raghavan N, He K, Luettgen JM, Humphreys WG, Knabb RM et al. Sulfation of o-demethyl apixaban: enzyme identification and species comparison. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(4):802–808. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.025593>.
 18. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1265–1279. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00775-z>.
 19. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. 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>.
 20. Baglin TP, Cousins D, Keeling DM, Perry DJ, Watson HG. Safety indicators for inpatient and outpatient oral anticoagulant care: [corrected] Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency. *Br J Haematol.* 2007;136(1):26–29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06379.x>.
 21. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;154(5):1121–1201. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.040>.
 22. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>.
 23. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1272–1274. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1302834>.
 24. Overvad TF, Larsen TB, Albertsen IE, Rasmussen LH, Lip GY. Balancing bleeding and thrombotic risk with new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(12):1619–1629. <https://doi.org/10.1586/14779072.2013.839214>.
 25. Padriani 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>.
 26. Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ.* 2014;349:g4747. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4747>.
 27. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806–817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>.
 28. Sebaaly J, Kelley D. Direct Oral Anticoagulants in Obesity: An Updated Literature Review. *Ann Pharmacother.* 2020;54(11):1144–1158. <https://doi.org/10.1177/1060028020923584>.
 29. Chang M, Yu Z, Shenker A, Wang J, Pursley J, Byon W et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(5):637–645. <https://doi.org/10.1002/jcph.633>.
 30. Сычев ИН, Федина ЛВ, Габриелян ДА, Растворова ТД, Стригункова ЕВ, Мирзаев КБ, Сычев ДА. Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность. *Медицинский совет.* 2022;(17):52–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64>.
 31. Sychev IN, Fedina LV, Gabrielyan DA, Rastvorova TD, Strigunkova EV, Mirzaev KB, Sychev DA. Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in the context of polypragmasy: a course to safety. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(17):52–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64>.
 32. 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. <https://doi.org/10.2217/pme-2017-0092>.
 33. Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, Boyd RA, 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>.
 34. Frost CE, Byon W, Song Y, Wang J, Schuster AE, Boyd RA et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(5):838–846. <https://doi.org/10.1111/bcp.12541>.
 35. Mikus G, Foerster KI, Schaumaeker M, Lehmann ML, Burhenne J, Haefeli WE. Application of a microdosed cocktail of 3 oral factor Xa inhibitors to study drug-drug interactions with different perpetrator drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(8):1632–1641. <https://doi.org/10.1111/bcp.14277>.
 36. Sodhi JK, Liu S, Benet LZ. Intestinal Efflux Transporters P-gp and BCRP Are Not Clinically Relevant in Apixaban Disposition. *Pharm Res.* 2020;37(10):208. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02927-4>.
 37. Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, Chung MK, Perez A, Dukes J et al.; from the American Heart Association Electrocardiography & Arrhythmias Committee of the Council of Clinical Cardiology. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(6):e007956. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.007956>.
 38. Hill K, Sucha E, Rhodes E, Carrier M, Garg AX, 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>.
 39. Washam JB, Hohnloser SH, Lopes RD, Wojdyla DM, Vinereanu D, Alexander JH et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Interacting medication use and the treatment effects of apixaban versus warfarin: results from the ARISTOTLE Trial. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(3):345–352. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01823-y>.
 40. Сычев ИН, Федина ЛВ, Осипов АС, Темиргалиев ИИ, Татарой ОЮ, Созаева ЖА и др. 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 аписабана: результаты пилотного исследования. *Медицинский совет.* 2021;(4):41–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-41-46>.
 41. Sychev IN, Fedina LV, Osipov AS, Temirbulatov II, Tatarov OYu, Sozaeva ZA et al. 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.* 2021;(4):41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-41-46>.
 42. 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>.
 43. Attelind S, Hallberg P, Wadelius M, Hamberg AK, Siegbahn A, Granger CB et al. Genetic determinants of apixaban plasma levels and their relationship to bleeding and thromboembolic events. *Front Genet.* 2022;13:982955. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.982955>.
 44. Савинова АВ, Петрова ММ, Шнайдер НА, Бочанова ЕН, Насырова РФ. Фармакокинетика и фармакогенетика аписабана. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020;16(5):852–860. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-10-17>.
 45. Савинова АВ, Петрова ММ, Шнайдер НА, Бочанова ЕН, Насырова РФ. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Apixaban. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(5):852–860. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-10-17>.
 46. Kang RH, Jung SM, Kim KA, Lee DK, Cho HK, Jung BJ et al. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(3):272–277. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181a289e0>.
 47. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, Ryzhikova KA, Grishina EA, Ryabova AV et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2018;11:43–49. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S157111>.
 48. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Tiscia GL, Santacrose R et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res.* 2016;145:24–26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.07.005>.
 49. Lähteenmäki J, Vuorinen AL, Pajula J, Harno K, Lehto M, Niemi M, van Gils M. Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):768–776. <https://doi.org/10.1002/cpt.2316>.
 50. Shnayder NA, Petrova MM, Shesternaya PA, Savinova AV, Bochanova EN, Zimnitskaya OV et al. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicine.* 2021;9(5):451. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9050451>.

Вклад авторов:

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

Написание текста – Л.В. Федина

Обзор литературы – Л.В. Федина, Ш.П. Абдуллаев

Перевод на английский язык – Л.В. Федина, Н.П. Денисенко

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

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

Contribution of authors:

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

Text development – Ludmila V. Fedina

Literature review – Ludmila V. Fedina, Sherzod P. Abdullaev

Translation into English – Ludmila V. Fedina, Natalia P. Denisenko

Editing – Igor N. Sychev, Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev, Sherzod P. Abdullaev

Approval of the final version of the article – Igor N. Sychev, Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev, Natalia P. Denisenko

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; <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>; 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; <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>; sychevigor@mail.ru

Денисенко Наталья Павловна, к.м.н., заведующая отделом персонализированной медицины, Научно-исследовательский центр Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125284, Россия, Москва, Боткинский проезд, д. 7, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>; natalypilipenko3990@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, к.б.н., заведующий отделом молекулярной медицины, Научно-исследовательский центр Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125284, Россия, Москва, Боткинский проезд, д. 7, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; abdullaevsp@gmail.com

Мирзаев Карин Бадавинович, 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; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; karin05doc@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, академик РАН, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; 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; Clinical Pharmacologist, Department of Clinical Pharmacology, Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>; fedina201368@gmail.com

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 Clinical Pharmacology Department, Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>; sychevigor@mail.ru

Natalia P. Denisenko, Cand. Sci. (Med.), Head of Personalized Medicine Department, Research Center of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 7, Bldg. 2, Botkinsky Passages, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>; natalypilipenko3990@gmail.com

Sherzod P. Abdullaev, Cand. Sci. (Biol.), Head of Molecular Medicine Department, Research Center of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 7, Bldg. 2, Botkinsky Passages, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; abdullaevsp@gmail.com

Karin B. Mirzaev, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovations, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; karin05doc@yandex.ru

Dmitry A. Sychev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, 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; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dmitry.alex.sychev@gmail.com