

Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов

Александр Валерьевич Крюков^{1*}, Дмитрий Алексеевич Сычев¹,
Олеся Викторовна Терещенко²

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Целью настоящего обзора является оценка влияния генетических факторов на фармакокинетические параметры новых оральных антикоагулянтов. В обзоре представлены данные исследований, изучающих влияние полиморфизмов генов, которые кодируют ферменты биотрансформации и белки-переносчики новых оральных антикоагулянтов, на фармакокинетику препаратов данной группы. В исследовании RE-LY у носителей полиморфизма rs2244613 гена *CES1* наблюдалось снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана в крови на 15%, и снижение относительного риска развития кровотечений на 27%, а также отмечена тенденция к снижению риска «больших» кровотечений. Последующее исследование полиморфизма rs8192935 гена *CES1* показало снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 3% у гетерозигот, у гомозигот – на 11%. У гетеро- и гомозигот по полиморфизму rs2244613 установлено снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 2% и 3%, соответственно. У носителей полиморфизмов rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* не наблюдалось существенного влияния генотипа по *ABCB1* на фармакокинетику дабигатрана. Описан случай желудочно-кишечного кровотечения при приеме ривароксабана у пациента-носителя аллельных вариантов по полиморфизмам rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1*. Однако в исследовании с участием носителей полиморфизмов rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* не наблюдалось существенного влияния генотипа на фармакокинетику ривароксабана. У носителей полиморфизма rs4148738 гена *ABCB1* определялось повышение пиковой равновесной концентрации апиксабана в плазме. У пациентов с острым кардиоэмболическим инсультом пиковая концентрация апиксабана в группах с различными генотипами по полиморфному маркеру rs1045642 гена *ABCB1* статистически значимо не различалась. Полиморфные варианты rs1045642 гена *ABCB1* и rs4149056 гена *SLCO1B1* в исследовании также не оказывали влияния на фармакокинетику эдоксабана. Наблюдавшееся повышение концентрации метаболита эдоксабана у носителей аллельного варианта гена *SLCO1B1* не имело клинического значения, поскольку доля метаболита составляет примерно 10% от концентрации основного вещества. Для уточнения клинической значимости генотипирования при применении новых оральных антикоагулянтов необходимо проведение крупных популяционных исследований с контролем эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: новые оральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, фармакогенетика.

Для цитирования: Крюков А.В., Сычев Д.А., Терещенко О.В. Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):416-421. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-416-421>

Pharmacogenetic Aspects of New Oral Anticoagulants Application

Alexander V. Kryukov^{1*}, Dmitry A. Sychev¹, Olesia V. Tereshchenko²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997, Russia

The aim of this review is to assess the effect of genetic factors on the pharmacokinetic parameters of new oral anticoagulants. The review presents data from studies investigating the effect of gene polymorphisms that encode biotransformation enzymes and transporter proteins of new oral anticoagulants on the pharmacokinetics of these drugs. RE-LY study showed a 15% decrease in trough dabigatran concentration and 27% lower risk of bleeding in carriers of *CES1* gene rs2244613 polymorphism, there was also a tendency to reduce the risk of major bleeding. Further study of *CES1* gene rs8192935 polymorphism showed a 3% decrease in trough dabigatran concentration in heterozygotes and 11% in homozygotes. There was found a 2% and 3% decrease in trough concentrations in hetero- and homozygotes for the minor allele of *CES1* gene rs2244613 polymorphism, respectively. There was no significant effect of *ABCB1* gene rs2032582 and rs1045642 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics. It is known the case of gastrointestinal bleeding in the carrier of allelic variants of *ABCB1* gene rs2032582 and rs1045642 polymorphisms. However, there was no significant effect of genotype on rivaroxaban pharmacokinetics in the study involving the carriers of *ABCB1* gene rs2032582 and rs1045642 polymorphisms. *ABCB1* gene rs4148738 polymorphism was associated with higher apixaban peak concentration. But groups of patients with acute cardioembolic stroke showed no statistically significant difference of apixaban peak concentration depending on *ABCB1* gene rs1045642 polymorphism genotype. *ABCB1* gene rs1045642 and *SLCO1B1* gene rs4149056 polymorphisms have no effect on edoxaban pharmacokinetics. Elevation of edoxaban metabolite concentration in carriers of *SLCO1B1* gene allelic variants was not clinically significant because the proportion of metabolite is about 10% of the concentration of the main substance. It is necessary to provide large population studies with control of treatment efficacy and safety to prove clinical significance of genotyping for new oral anticoagulants use.

Keywords: new oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, pharmacogenetics.

For citation: Kryukov A.V., Sychev D.A., Tereshchenko O.V. Pharmacogenetic Aspects of New Oral Anticoagulants Application. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):416-421. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-416-421

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alex.kryukov90@yandex.ru

Received / Поступила: 14.02.2017

Accepted / Принята в печать: 31.03.2017

Введение

Группа новых оральных антикоагулянтов (НОАК) включает в себя дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (не зарегистрирован в Российской Федерации). По результатам крупных рандомизированных клинических исследований показатели НОАК превосходили или были сопоставимы с варфарином по эффективности и безопасности. В настоящее время препараты данной группы применяются для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоемболии легочной артерии, профилактики тромбозов и тромбоемболий в ортопедии. По механизму действия данные препараты относятся к прямым ингибиторам IIa (дабигатран) и Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) факторов свертывания. Дабигатрана этексилат является пролекарством, которое посредством печеночной карбоксилэстеразы *CES1* превращается в дабигатран, обратимый прямой ингибитор тромбина. В отличие от дабигатрана дабигатрана этексилат – субстрат транспортера Р-гликопротеина, кодирующегося геном *ABCB1*. Ферменты системы цитохрома Р450 в метаболизме дабигатрана не участвуют. Ривароксабан, апиксабан и эдоксабан представляют собой прямые обратимые ингибиторы фактора Ха. Каждый из этих препаратов является субстратом Р-гликопротеина. В метаболизме ривароксабана и апиксабана основную роль играют изоферменты системы цитохрома Р450 CYP3A4 и CYP3A5. Эдоксабан также метаболизируется ферментами системы цитохрома Р450, однако, в меньшей степени. Метаболит эдоксабана М4 является субстратом транспортера органических анионов OATP1B1, продукта гена *SLCO1B1*. Полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации и белки-переносчики НОАК, могут оказывать влияние на активность соответствующих кодируемых соединений. Поэтому генетические особенности пациентов являются одним из предполагаемых факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к данным препаратам. В настоящем обзоре представлены данные исследований по изучению влияния генетических факторов на фармакокинетические параметры новых оральных антикоагулянтов (табл. 1).

Дабигатран *CES1*

При изучении дабигатрана в исследовании RE-LY [1] носительство полиморфизма rs2244613 гена *CES1*, кодирующего фермент карбоксилэстеразу, который превращает дабигатрана этексилат в активный метаболит дабигатран, встречалось у 32,8% пациентов (29,4% гетерозиготы, 3,4% гомозиготы) и было связано с более низким уровнем активного метаболита дабигатрана. Генотипирование и определение концентрации дабигатрана проводилось 1490 пациентам с фибрилляцией предсердий и факторами риска развития тромбоэмболических осложнений. Данный полиморфизм связан с более низким риском кровотечения, что согласуется с его влиянием на остаточную равновесную концентрацию препарата. Минимальная концентрация дабигатрана в крови снижалась на 15%, что соответствовало снижению на 27% относительного риска развития кровотечений, стандартизованного с учетом дозы дабигатрана, возраста, пола, оценки по шкале CHADS₂, сопутствующего применения аспирина и клиренса креатинина. У носителей полиморфизма rs2244613 отмечается также тенденция к снижению риска «больших» кровотечений [отношение шансов (ОШ) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,43-1,01]. Взаимосвязь между проводимым лечением (варфарин по сравнению с дабигатраном) и носительством полиморфизма rs2244613 гена *CES1* была статистически значимой ($p=0,002$): у носителей, принимающих дабигатран, риск кровотечения был меньше по сравнению с пациентами, принимающими варфарин [отношение рисков (ОР) 0,59; 95% ДИ: 0,46-0,76; $p<0,005$], в то время как при отсутствии носительства отличий по риску кровотечения не наблюдалось (ОР 0,96; 95% ДИ: 0,81-1,14; $p=0,65$) [1].

В более поздних исследованиях также изучалось влияние полиморфизмов rs2244613 и rs8192935 гена *CES1* на фармакокинетику дабигатрана. В исследовании Dimatteo и соавт. были включены 92 пациента с фибрилляцией предсердий, принимавших дабигатран. По полиморфизму rs8192935 43 пациента имели генотип CC (46,7%; 95% ДИ: 36,9-56,9), 40 пациентов – генотип CT (43,5%; 95% ДИ: 33,8-53,7) и 9 пациентов – генотип TT (9,8%; 95% ДИ: 5,0-17,8).

Table 1. Pharmacogenetic studies of new oral anticoagulants

Таблица 1. Фармакогенетические исследования новых оральных антикоагулянтов

Название исследования	Препарат	Страна исследования	Расовая/ этническая принадлежность	Исследуемый контингент	Исзуааемые гены	Изуааемые полиморфизмы	Конечные точки	Влияние на фармакокинетику	Клинические проявления/ исходы
Paré и др., 2013 (исследование RE-LY) [1]	Дабигатран	Канада, Швеция, Германия, США	Европеоидная раса	2944 больных с неклапанной фибрилляцией предсердий	<i>CES1</i> <i>ABCB1</i>	<i>CES1</i> rs2244613 rs8192935 <i>ABCB1</i> rs4148738	Развитие кровотечений/ тромботических осложнений	1) Снижение остаточной равновесной концентрации у носителей полиморфизма rs2244613 гена <i>CES1</i> 2) Снижение пиковой равновесной концентрации у носителей полиморфизма rs8192935 гена <i>CES1</i> 3) Увеличение пиковой равновесной концентрации у носителей полиморфизма rs4148738 гена <i>ABCB1</i>	Снижение риска кровотечений у носителей полиморфизма rs2244613 гена <i>CES1</i> rs2244613 гена <i>CES1</i>
Dimatteo и др., 2016 [2]	Дабигатран	Италия	Европеоидная раса	92 больных с неклапанной фибрилляцией предсердий	<i>CES1</i> <i>ABCB1</i>	<i>CES1</i> rs2244613 rs8192935 <i>ABCB1</i> rs4148738	Не описаны	Снижение остаточной равновесной концентрации у носителей полиморфизма rs8192935 гена <i>CES1</i>	Не исследовались
Shi и др., 2016 [3]	Дабигатран	США, Япония	Представители европеоидной, негроидной рас, латиноамериканцы, а также классифицированные как «другие»	104 образца ткани печени	<i>CES1</i>	rs2244613 rs8192935 rs71647871	Не описаны	Снижение образования активного и промежуточных метаболитов дабигатрана этексилата у носителей полиморфизма rs71647871 гена <i>CES1</i>	Не исследовались
Goulin-Thibault и др., 2016 [4]	Дабигатран Ривароксабан	Франция	Европеоидная раса	60 здоровых добровольцев	<i>ABCB1</i>	rs2032582 rs1045642 (галлотип)	Не описаны	Отсутствие влияния	Не исследовались
Dimatteo и др., 2016 [5]	Апикабан	Италия	Европеоидная раса	80 больных с фибрилляцией предсердий	<i>ABCB1</i>	rs4148738	Не описаны	Снижение пиковой равновесной концентрации у носителей аллельного варианта AA полиморфизма rs4148738 гена <i>ABCB1</i>	Не исследовались

Название исследования	Препарат	Страна исследования	Расовая/этническая принадлежность	Исследуемый контингент	Исследуемые гены	Исследуемые полиморфизмы	Конечные точки	Влияние на фармакокинетику	Клинические проявления/исходы
Vandell и др., 2016 [6]	Эдоксабан	США, Канада	Представители европейской, монголоидной, негроидной рас	458 здоровых добровольцев	ABCB1	ABCB1 rs1045642	Не описаны	Повышение концентрации промежуточного метаболита M4 у носителей полиморфизма rs4149056 SLCO1B1	Не исследовались
Кузиков и др., 2016 [7]	Апиксабан	Россия	Европейская раса	17 больных с острым ишемическим инсультом и неклапанной фибрилляцией предсердий	ABCB1	ABCB1 rs1045642	Не описаны	Отсутствие влияния	Не исследовались

По полиморфизму rs2244613 генотип AA имели 53 пациента (57,6%; 95% ДИ: 47,4-67,), 37 пациентов – генотип AC (40,2%; 95% ДИ: 30,8-50,4) и 2 пациента – генотип CC (2,2%; 95% ДИ: 0,1-8,1). У гетерозигот по полиморфизму rs8192935 установлено снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 3%, у гомозигот – на 11%. При изучении гетеро- и гомозигот по полиморфизму rs2244613 установлено снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 2% и 3%, соответственно [2].

ABCB1

В исследовании Gouin-Thibault и др. [3] шестьдесят здоровых добровольцев мужского пола, отобранные в соответствии с генотипами по полиморфизмам rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* (20 гомозигот, 20 гетерозигот и 20 добровольцев с диким генотипом), последовательно получали одну дозу дабигатрана этексилата (300 мг), отдельно или совместно с кларитромицином. Среди добровольцев с разными генотипами по *ABCB1* сравнивали фармакокинетические параметры: пиковую концентрацию в плазме C_{max} и площадь под фармакокинетической кривой AUC. Также оценивалось влияние кларитромицина на фармакокинетику дабигатрана. Коэффициент вариации AUC был равен 77%. Генотип по *ABCB1* не оказывал существенного влияния на фармакокинетику препарата: отношение AUC между носителями аллельных вариантов и дикого генотипа было 1,27 (95% ДИ: 0,84-1,92). Одновременный прием кларитромицина приводил к двукратному увеличению AUC для дабигатрана независимо от генотипа по *ABCB1*: отношение средних геометрических было 2,0 (95% ДИ: 1,15-3,60). Таким образом, генотип по *ABCB1* не являлся существенным фактором, определяющим фармакокинетику дабигатрана. Одновременный прием ингибиторов Р-гликопротеина и CYP3A4 с дабигатраном требует осторожности у больных с повышенным риском кровотечения.

Ривароксабан

ABCB1

Lorenzini и соавт. [4] описан случай желудочно-кишечного кровотечения, предположительно ассоциированного с приемом ривароксабана у пациента-носителя аллельных вариантов по обоим исследовавшимся полиморфизмам rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1*. В приведенном примере были зарегистрированы высокие уровни анти-Ха активности и концентрации ривароксабана, несмотря на отмену препарата, период полувыведения оказался в 2-3 раза больше указанного в инструкции по применению.

В исследовании Gouin-Thibault и др. [3] изучалось влияние полиморфизмов rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* у 60-ти здоровых добровольцев мужского пола. Участники исследования последовательно получали одну дозу ривароксабана (40 мг), отдельно или совместно с кларитромицином. Среди добровольцев с разными генотипами по *ABCB1* сравнивались фармакокинетические параметры ривароксабана, а также оценивалось влияние кларитромицина на фармакокинетику препарата. Коэффициент вариации AUC был равен 51%. Отношение AUC между носителями аллельных вариантов и дикого генотипа составило 1,20 (95% ДИ: 0,96-1,51). Одновременный прием кларитромицина приводил к двукратному увеличению AUC независимо от генотипа по *ABCB1*: отношение средних гео-

метрических было 1,94 (95% ДИ: 1,42-2,63). Таким образом, генотип по *ABCB1* не оказывал существенного влияния на фармакокинетику ривароксабана. Больным с повышенным риском кровотечений одновременный прием ингибиторов Р-гликопротеина и СYP3A4 с ривароксабаном необходимо осуществлять с осторожностью.

Апиксабан

ABCB1

В работе Dimatteo и соавт., где изучалось влияние на фармакокинетику апиксабана генотипа по полиморфному маркеру rs4148738 гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин, определялось повышение пиковой равновесной концентрации апиксабана в плазме, тогда как у носителей дикого генотипа значения пиковой концентрации препарата были достоверно ниже. В указанное исследование были включены 80 пациентов с фибрилляцией предсердий, принимавших апиксабан. 18 пациентов имели генотип AA (22,5%; 95% ДИ: 13,9-33,2), 39 пациентов – генотип AG (48,8%; 95% ДИ: 37,4-60,2) и 23 пациента – генотип GG (28,7%; 95% ДИ: 19,2-40,0) [5].

В исследовании Крюков и др. [6] пиковая концентрация апиксабана в группах с различными генотипами по полиморфному маркеру rs1045642 гена *ABCB1* статистически значимо не различалась. Участниками исследования стали 17 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и кардиоэмболическим инсультом. Для определения концентрации препарата забор крови выполнялся перед приемом 5 мг апиксабана и через 1, 2, 3, 4, 10, 12 ч после приема. В результате генотипирования по полиморфизму rs1045642 гена *ABCB1* распределение пациентов оказалось следующим: 5 пациентов с «диким» генотипом CC, 9 гетерозигот с генотипом CT, 3 пациента с генотипом TT. При сравнении показателей в каждой группе получены следующие значения среднего геометрического C_{max} : CC генотип 175,9 нг/мл ($CV\%=40$), CT генотип 97,0 нг/мл ($CV\%=54$), TT генотип 148,2 нг/мл ($CV\%=39$) ($p=0,383$).

Эдоксабан

ABCB1

В исследовании Vandell и др. [7] изучалось влияние на фармакокинетику эдоксабана аллельного вариан-

та гена *ABCB1* rs1045642, который кодирует Р-гликопротеин. В анализ были включены 458 здоровых добровольцев, принимавших участие в 14 исследованиях I фазы. По полиморфизму rs1045642 гена *ABCB1* 206 добровольцев имели генотип CC, 193 добровольца – генотип CT, 59 добровольцев – генотип TT. Было установлено, что данный аллельный вариант гена не оказывает влияния на фармакокинетику эдоксабана.

SLCO1B1

В работе Vandell и др. [7] также исследовалось влияние полиморфизма rs4149056 гена *SLCO1B1* на фармакокинетику эдоксабана. По данному аллельному варианту 384 добровольца имели генотип TT, 71 доброволец – генотип CT, 3 добровольца – генотип CC. По результатам исследования полиморфизм rs4149056 гена *SLCO1B1* не оказывал влияния на фармакокинетику препарата. Однако у носителей аллельного варианта гена *SLCO1B1* наблюдалось повышение концентрации метаболита эдоксабана, что не имело клинического значения, так как доля метаболита составляет примерно 10% от концентрации основного вещества.

Заключение

Вопрос о подборе дозы препарата в зависимости от результатов генотипирования, а также о необходимости внедрения в клиническую практику экспресс-методов определения генотипа остается открытым для новых оральных антикоагулянтов. Требуется проведение крупных популяционных исследований для уточнения клинической значимости генотипирования для данной группы препаратов.

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

Disclosures. The work was supported by the Russian Science Foundation, project 16-15-00227 "Conducting fundamental scientific research and exploratory research on priority thematic research areas".

References / Литература

1. Paré G., Eriksson N., Lehr T., et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127(13):1404-12.
2. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;144:1-5.
3. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., et al. Inter-individual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of *ABCB1* genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):273-283.
4. Ing Lorenzini K., Daali Y., Fontana P., et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with *ABCB1* Genetic Defect. *Front Pharmacol*. 2016;7:494.
5. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. *ABCB1* SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;145:24-6.
6. Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., et al. The association of ATP binding cassette gene B1 (*ABCB1*) C3435T polymorphism with apixaban peak concentration in patients with acute cardioembolic stroke and atrial fibrillation. 8th Santorini conference. 03-05 October 2016 Thira-Santorini/Greece. Systems medicine and personalised health and therapy, 2016. P. 20-21.
7. Vandell A.G., Lee J., Shi M., et al. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of *ABCB1* and *SLCO1B1* polymorphisms on edoxaban exposure. *Pharmacogenomics J*. 2016 Nov 29. doi: 10.1038/tpj.2016.82. [Epub ahead of print]

About the Authors:

Alexander V. Kryukov - MD, Post-Graduate Student, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Dmitry A. Sychev - MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Leading Researcher, Group of Clinical Pharmacological Technologies, Research Centre of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Olesia V. Tereshchenko – Undergraduate Student, Therapeutic Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Крюков Александр Валерьевич – аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАНПО; в.н.с. группы клинко-фармакологических технологий Научно-исследовательского центра РМАНПО

Терещенко Олеся Викторовна – студентка лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова