

Фармакокинетика и фармакогенетика апиксабана

Алина Валерьевна Савинова¹, Марина Михайловна Петрова²,
Наталья Алексеевна Шнайдер^{1,2*}, Елена Николаевна Бочанова²,
Регина Фаритовна Насырова^{1,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

³ Казанский федеральный университет
Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

Апиксабан – оральный антикоагулянт, широко используемый для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Его основной механизм действия – обратимое ингибирование фактора Ха. Апиксабан специфически связывает и ингибирует как свободный, так и связанный фактор Ха, что в конечном итоге приводит к снижению образования тромбина. Апиксабан в основном метаболизируется CYP3A5 с незначительным участием изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2. Некоторые из основных метаболических путей апиксабана включают о-деметилирование, гидроксильрование и сульфатирование, при этом о-деметилапиксабан сульфат является основным метаболитом. Целью данного обзора является анализ ассоциативных исследований однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *CYP3A5* и *SULT1A1*, а также поиск новых генов-кандидатов, отражающих эффективность и безопасность применения апиксабана.

Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках за последние два десятилетия в базах данных eLibrary, PubMed, Web of Science, OMIM, используя ключевые слова: «апиксабан», «фармакокинетика», «фармакогенетика», «эффективность», «безопасность». Подробно рассмотрена фармакокинетика апиксабана, а также фармакогенетические особенности метаболизма данного препарата. Обсуждается гипотеза о влиянии ферментов семейства CYP и SULT1A на метаболизм апиксабана. К настоящему времени идентифицированы многочисленные ОНВ генов *CYP3A5* и *SULT1A1*, но их потенциальное влияние на фармакокинетику апиксабана в реальной клинической практике нуждается в дальнейшем исследовании. Роль ОНВ других генов, кодирующих ферменты бета-окисления апиксабана (*CYP1A2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2J2*) и белков-транспортеров (*ABCB1*, *ABCG2*) в его эффективности и безопасности недостаточно изучена, однако гены *ABCB1* и *ABCG2* могут являться потенциальными генами-кандидатами для исследования безопасности применения препарата.

Ключевые слова: апиксабан, фармакокинетика, фармакогенетика, эффективность, безопасность, *CYP3A5*, *SULT1A1*, *ABCB1*, *ABCG2*.

Для цитирования: Савинова А.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Насырова Р.Ф. Фармакокинетика и фармакогенетика апиксабана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):852-860. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-17

Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Apixaban

Alina V. Savinova¹, Marina M. Petrova², Natalia A. Shnyder^{1,2*}, Elena N. Bochanova², Regina F. Nasyrova^{1,3}

¹ Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology
Bekhtereva ul. 3, St.-Petersburg, 192019 Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky
Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

³ Kazan Federal University. Kremlyovskaya ul. 18, Kazan, 420008, Russia

Apixaban is oral anticoagulant, it is widely used in prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Its main mechanism of action is through reversible inhibition of factor Xa. It specifically binds and inhibits both free and bound factor Xa which ultimately results in reduction in the levels of thrombin formation. Apixaban is mainly metabolized by CYP3A4 with minor contributions from CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2J2 isoenzymes. Some of the major metabolic pathways of apixaban include o-demethylation, hydroxylation, and sulfation, with o-demethylapixabansulphate being the major metabolite. The aim of this review is analysis of associated researches of single nucleotide variants (SNV) of *CYP3A5* and *SULT1A1* genes and search for new candidate genes reflecting effectiveness and safety of apixaban.

The search for full-text publications in Russian and English languages containing key words “apixaban”, “pharmacokinetics”, “effectiveness”, “safety” was carried out amongst literature of the past twenty years with the use of eLibrary, PubMed, Web of Science, OMIM data bases. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of apixaban are considered in this review. The hypothesis about CYP и SULT1A enzymes influence on apixaban metabolism was examined. To date, numerous SNVs of the *CYP3A5* and *SULT1A1* genes have been identified, but their potential influence on pharmacokinetics apixaban in clinical practice needs to be further studies. The role of SNVs of other genes encoding beta-oxidation enzymes of apixaban (*CYP1A2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2J2*) and transporter proteins (*ABCB1*, *ABCG2*) in its efficacy and safety are not well understood, and *ABCB1* and *ABCG2* genes may be potential candidate genes for studies of the drug safety.

Keywords: apixaban, pharmacokinetics, pharmacogenetics, effectiveness, safety, *CYP3A5*, *SULT1A1*, *ABCB1*, *ABCG2*.

For citation: Savinova A.V., Petrova M.M., Shnyder N.A., Bochanova E.N., Nasyrova R.F. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Apixaban. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):852-860. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-17

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

Received/Поступила: 09.10.2020

Accepted/Принята в печать: 12.10.2020

Введение

Варфарин и другие антагонисты витамина К (АВК) являются высокоэффективными непрямыми пероральными антикоагулянтами, но их возможности ограничены узким терапевтическим окном, взаимодействием с другими лекарствами и пищевыми продуктами, а также необходимостью частого мониторинга показателя международного нормализованного отношения (МНО) [1-3]. Прямые пероральные антикоагулянты, включая дабигатран (прямой ингибитор тромбина) и прямые ингибиторы фактора Ха, включая ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и бетриксабан, были разработаны для преодоления некоторых ограничений, связанных с применением АВК, позволяющих применять фиксированные дозировки без рутинного терапевтического мониторинга.

Апиксабан – прямой ингибитор фактора Ха, зарегистрированный во многих странах мира для применения по нескольким показаниям [4-7]. Апиксабан является важной альтернативой существующим антикоагулянтным препаратам, таким как АВК или низкомолекулярные гепарины. По данным рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) апиксабан в дозе 5 мг 2 р/д значительно снижал риск инсульта или системной эмболии на 21%, большого кровотечения на 31% и смерти на 11% по сравнению с варфарином [8,9]. Аналогичным образом, у пациентов с ФП, для которых терапия АВК оказалась неэффективной или считавшейся неподходящей, апиксабан снижал риск инсульта более чем на 50% по сравнению с АСК без значительного увеличения риска развития кровотечения, что убедительно продемонстрировало рандомизированное двойное слепое многонациональное исследование AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [10,11].

В результате крупномасштабных исследований ADVANCE-1, ADVANCE-2, ADVANCE-3 (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), апиксабан в дозе 2,5 мг 2 р/д продемонстрировал превосходную эффективность по сравнению с эноксапаринном 40 мг 1 р/д, а также с эноксапаринном 30 мг 2 р/д без увеличения количества серьезных кровотечений при назначении для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов, перенесших операцию по замене тазобедренного или коленного суставов [12,13].

Кроме того, результаты рандомизированного исследования AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis

as First-Line Therapy) свидетельствуют о том, что по сравнению с эноксапаринном 1 мг/кг 2 р/д с последующим применением АВК, апиксабан (10 мг 2 р/д в течение 7 дней, затем 5 мг 2 р/д в течение 6 мес) имеет не меньшую эффективность для лечения ВТЭО, но со значительно меньшим риском развития кровотечения (уменьшение на 69%) [14].

Вторичный анализ исследования AMPLIFY-EXT (изучение предикторов госпитализации) показал, что после завершения начального лечения ВТЭО длительная антикоагулянтная терапия в дозе апиксабана 2,5 мг 2 р/д значительно снизила риск рецидива ВТЭО (на 81%) по сравнению с плацебо, не увеличивая при этом вероятность развития большого кровотечения [15].

Апиксабан одобрен FDA в 2012 г. для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной патологией сердца [16,17]. С 2014 г. FDA одобряет применение апиксабана для снижения риска образования тромбов у пациентов, перенесших операции по замене тазобедренного или коленного суставов [18], а также для лечения тромбоза глубоких вен и эмболий легочной артерии [19].

В России апиксабан зарегистрирован по показаниям [20]:

- профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава;
- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность II функционального класса и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.
- Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, а также профилактика их рецидивов.

Апиксабан обладает предсказуемым фармакокинетическим профилем [21], однако необходимо учитывать фармакогенетические особенности индивидуума, способные повлиять на эффективность и безопасность применения лекарственного средства (ЛС) [22].

Механизм действия

Апиксабан – это мощный, прямой, пероральный, обратимый и высокоселективный ингибитор фактора Ха, который не требует антитромбина III для реализации антитромботической активности [23-25]. Апик-

сабан ингибирует как свободный, так и связанный со сгустком фактор Ха, а также активность протромбиназы, что подавляет рост сгустка [26]. Ингибируя фактор Ха, апиксабан снижает образование тромбина и развитие тромбов. Он не оказывает прямого действия на агрегацию тромбоцитов, но косвенно подавляет агрегацию тромбоцитов, вызванную тромбином.

Лекарственные формы. Препарат выпускается в таблетках для перорального приема по 2,5 и 5 мг.

Фармакокинетика

Максимальная концентрация (C_{\max}) апиксабана в плазме достигается через 3-4 ч после перорального приема [27,28]. Абсорбция апиксабана происходит, главным образом, в тонком кишечнике и постепенно снижается по мере прохождения по нему [29]. Для пероральных доз до 10 мг абсолютная биодоступность апиксабана составляет около 50% из-за неполного всасывания [30,31] и первого прохождения через печень [32,33].

Пища не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность апиксабана. Эффективность апиксабана у здоровых добровольцев после приема 10 мг с пищей (высокожировая, высококалорийная еда), оцениваемая по уровням C_{\max} , международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ) или модифицированного ПВ (мПВ), была аналогична воздействию апиксабана при приеме натощак [27]. В другом исследовании прием апиксабана в дозе 5 мг вместе с высокожировой и калорийной пищей снижал C_{\max} апиксабана на 14,9%, но не считался клинически значимым [34].

Также были изучены несколько альтернативных вариантов приема апиксабана внутрь. Сравнение результатов приема целых и измельченных и суспендированных в 30 мл воды таблеток апиксабана (2 таблетки по 5 мг) не установило достоверных отличий в величине C_{\max} и площади под кривой (AUC), что соответствует критериям биоэквивалентности [34]. В случае измельчения таблеток апиксабана и смешения с 30 г яблочного пюре C_{\max} и AUC уменьшались на 21,1% и 16,4%, соответственно, но статистически значимо не отличались по критериям биоэквивалентности. Введение измельченной таблетки апиксабана 5 мг через назогастральный зонд привело к появлению величин C_{\max} и AUC, эквивалентных тем, которые были получены после введения 5 мг апиксабана в виде раствора через оральный шприц. Подтверждение биоэквивалентности и равной клинической эффективности таблетированного апиксабана, измельченных таблеток и пероральных растворов апиксабана могут быть полезны для применения у пациентов, которые не могут проглотить пероральные твердые лекарственные формы [35].

Связывание апиксабана с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином, составляет около 87% [36,37].

Объем распределения составляет приблизительно 21 л, что предполагает распределение в основном во внеклеточную жидкость, которая включает сосудистую и интерстициальную жидкость [30,38].

Неизвестно, выделяется ли апиксабан или его метаболиты с грудным молоком человека. Исследование тканевого распределения на крысах показало, что апиксабан выделяется с молоком (~10% от материнской дозы) [39].

Общий плазменный клиренс апиксабана составляет ~3,3 л / ч, а почечный клиренс составляет ~0,9 л/ч (~27% от общего клиренса) [30]. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет ~12 ч [40,41]. Выведение включает несколько путей, включая метаболизм в печени, а также выведение неизмененным исходным соединением с желчью и почками и прямое кишечное выведение [42].

Метаболические пути апиксабана включают O-деметилирование, гидроксилирование и сульфатирование гидроксилированного O-деметилапиксабана [31], при этом метаболизм в основном происходит через изоферменты CYP3A4/5 цитохрома P450 печени, с незначительным участием изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [32].

После перорального приема неизмененный апиксабан является основным лекарственным компонентом в плазме крови человека без присутствия активных циркулирующих метаболитов [31]. При пероральном введении радиоактивно меченой дозы 20 мг 56,0% дозы выводилось с калом и 24,5% выводилось с мочой, а неизмененный апиксабан был основным компонентом как в кале (60,7%), так и в моче (87,7%). Когда желчь была собрана после введения дозы 20 мг, выведение составило 46,7% с калом и 28,8% – с мочой. Радиоактивность, выявленная в желчных выделениях в течение 5-часового окна сбора, составила примерно 5% от общего восстановления радиоактивности, что позволяет предположить, что выведение с желчью является второстепенным путем элиминации. Выведенный с фекалиями апиксабан состоял как из абсорбированного, так и из непоглощенного препарата, поскольку восстановление общей радиоактивности в кале было больше, чем в желчи. В экспериментах, проведенных на крысах и собаках с канюлированными желчными протоками, 20-50% введенной внутривенной дозы апиксабана экскретировалось фекально, что выявило прямую кишечную экскрецию как способствующую элиминации апиксабана [33]. Прямая кишечная экскреция, по-видимому, играет роль и у людей. В открытом рандомизированном перекрестном исследовании, в котором испытыва-

мым вводили активированный уголь через 2 или 6 ч после приема однократной пероральной дозы апиксабана 20 мг, результаты показали, что конечный $T_{1/2}$ апиксабана снизился с 13,4 ч до примерно 5 ч, в то время как влияние на пиковые концентрации апиксабана в плазме было незначительным [42]. Это повышенное выведение апиксабана активированным углем может быть связано с адсорбцией неабсорбированного апиксабана и прерыванием реабсорбции апиксабана после желчного и/или прямого кишечного выведения.

Почечная элиминация апиксабана была исследована в двух исследованиях с участием 50 здоровых субъектов, которым вводили однократную внутривенную дозу апиксабана (0,5-5 мг) [30]. В этих исследованиях почечный клиренс апиксабана в среднем составлял 27% от общего клиренса.

Фармакокинетика апиксабана не зависит от времени, и данные для однократной дозы позволяют прогнозировать фармакокинетику при многократном введении. После начала применения апиксабана стабильные концентрации были достигнуты к 3 дню, что соответствует очевидному времени выведения $T_{1/2}$, равному 12 ч [28].

Исследование с участием здоровых мужчин и женщин в возрасте 18-40 лет (молодые) или 65-79 лет (пожилые) показало, что C_{max} апиксабана была одинаковой в обеих возрастных группах, но AUC была на 32% выше у пожилых людей [43]. Исследование показало прямую связь между клиренсом апиксабана и клиренсом креатинина, предполагая, что функция почек могла способствовать различиям в экспозиции апиксабана между группами. В исследовании здоровых субъектов одинакового возраста, C_{max} и AUC 0- ∞ апиксабана были примерно на 18% и 15% выше у женщин, чем у мужчин. Эта разница в экспозиции считается незначительной, и вряд ли будет клинически значимой. Коррекции дозы апиксабана в зависимости от пола не требуется.

У здоровых субъектов с низкой массой тела (≤ 50 кг) C_{max} апиксабана и AUC были примерно на 27% и 20% выше, чем в контрольной группе с массой тела (65-85 кг). Напротив, у пациентов с высокой массой тела (≥ 120 кг) C_{max} апиксабана и AUC были примерно на 31% и 23% ниже, чем в контрольной группе [44]. Почечный клиренс апиксабана был одинаковым во всех весовых группах. Кроме того, популяционный анализ показал, что масса тела объясняла вариабельность между субъектами в отношении видимого объема распределения [45,46]. Результаты субанализов фазы III испытаний апиксабана показали, что масса тела не влияла на профиль польза/риск апиксабана [47], а корректировка дозы на основании только массы тела не требуется.

У здоровых азиатских субъектов (японцев и китайцев) фармакокинетика была аналогична фармакокинетике у неазиатских субъектов [40,41]. Популяционный анализ показал, что азиатские субъекты имели увеличение AUC апиксабана на 13,5% и 20,2%, соответственно, однако это различие не считалось клинически значимым [48,46]. Результаты суб-анализов фазы III испытаний апиксабана показали, что расовая принадлежность не влияет на профиль польза/риск апиксабана [49].

В соответствии с ограниченным вкладом почечного клиренса в общий клиренс апиксабана (~27%) влияние почечной недостаточности на экспозицию апиксабана было умеренным. Нарушение функции почек не оказало влияния на C_{max} апиксабана. Регрессионный анализ AUC по сравнению с клиренсом креатинина показал, что у субъектов с легкой (клиренс креатинина = 65 мл/мин), умеренной (40 мл/мин) и тяжелой (15 мл/мин) почечной недостаточностью AUC апиксабана увеличилась на 16%, 29% и 44%, соответственно, по сравнению со здоровыми людьми с нормальной функцией почек (клиренс креатинина 100 мл/мин) [50].

Ограниченный почечный вклад в элиминацию апиксабана и умеренное увеличение экспозиции апиксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, позволяют предположить, что апиксабан можно использовать без изменения дозы у этих пациентов. Однако важно отметить, что пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, в том числе, находящиеся на гемодиализе, были исключены из исследования эффективности и безопасности апиксабана. Ограниченные данные о клинических исходах указывают на то, что профиль польза-риск апиксабана, по-видимому, сохраняется при наличии тяжелого почечного нарушения.

Связывание с белками у субъектов с легким (класс A по классификации Чайлд-Пью) или умеренным (класс B по классификации Чайлд-Пью) нарушением функции печени было сопоставимо со связыванием с белками плазмы у здоровых субъектов. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется [51]. Фармакокинетика апиксабана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по шкале Чайлд-Пью) не оценивалась. Поскольку пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью могут иметь внутренние нарушения свертывания крови, а клинический опыт применения апиксабана у этих пациентов невелик, применение апиксабана не рекомендуется пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью [5].

Фармакогенетика

Метаболизм апиксабана в печени осуществляется изоферментами цитохрома P450, которые кодируются

соответствующими генами *CYP3A5*, *CYP1A2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2J2* [32].

Наиболее хорошо изучена роль однонуклеотидных вариантов (ОНВ) гена *CYP3A5*, локализованного на хромосоме 7, в частности – гетерозиготного и гомозиготного носительства нефункциональной аллели *G* (*rs776746*). При этом, у гетерозиготных носителей (генотип *AG*) умеренно снижается метаболизм апиксабана за счет носительства одной нефункциональной аллели *G*, а у гетерозиготных носителей (*CYP3A5*3*, генотип *GG*) изофермент *CYP3A5* не экспрессируется, что является фактором риска развития нежелательных реакций (в частности, кровотечений) при приеме апиксабана [52]. S. Ueshima с соавт. показали, что пациенты с ФП и гомозиготным генотипом *TT* (*rs77674*) гена *CYP3A5* могут иметь пониженные концентрации апиксабана в крови по сравнению с пациентами с генотипами *CC* и *CT*, следовательно, носительство аллели *T* может быть ассоциировано с повышенным клиренсом апиксабана [52], но следует отметить, что это исследование проводилось на пациентах азиатской популяции, что не позволяет экстраполировать результаты на другие расовые и этнические группы. Наиболее высок риск развития апиксабан-индуцированных нежелательных реакций за счет замедления метаболизма препарата в печени, особенно, при комбинации с ЛС-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 *CYP3A5*3K* (*rs41279854*), *CYP3A5*11* (*rs72552791*), *CYP3A5*3D* (*rs56244447*), *CYP3A5*3F* (*rs28365085*), *CYP3A5_3705C>T* (*H30Y*) (*rs28383468*), *CYP3A5_7298C>A* (*S100Y*) (*rs41279857*). Наиболее распространенной является нефункциональная аллель *CYP3A5*3* (*rs776746*). С точки зрения фенотипов, индивидуумы являются «экспрессорами» *CYP3A5*, если они несут, по крайней мере, одну аллель *CYP3A5*1*, и «неэкспрессорами», если нет. Следует обратить внимание на то, что частоты ОНВ гена *CYP3A5* значительно различаются в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Например, большинство европейцев не являются экспрессорами, в то время как многие лица африканского происхождения являются экспрессорами *CYP3A5* [53]. Более высокие концентрации активного компонента ЛС, метаболизирующихся с участием изофермента *CYP3A5*, в плазме крови выше у неэкспрессоров *CYP3A5* по сравнению с экспрессорами [54]. Таким образом, у пациентов, относящихся к группе неэкспрессоров *CYP3A5* (гомозиготных носителей вышеуказанных нефункциональных аллелей), дозирование апиксабана должно быть осторожным и требует мониторинга нежелательных реакций. Одно-

временный прием апиксабана с другими ЛС, метаболизирующимися с участием изофермента *CYP3A5*, у неэкспрессоров следует избегать, включая антипсихотики (оланзапин), антиэстрогены (тамоксифен), противоопухолевые ЛС (иринотекан, доцетаксел, винкристин), противомаларийные ЛС (мефлохин, артемизинин, люмефантрин), иммуномодуляторы (такролимус, циклоспорин), антигистаминные ЛС (хлорфенирамин, терфенадин, астемизол), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные средства (нифедипин, амлодипин, фелодипин, верапамил), противовирусные препараты (индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (аторвастатин, церивастатин, ловастатин) антибиотики (кларитромицин) и стероиды (тестостерон, эстрадиол, прогестерон и андростендион) [55].

Одно исследование, посвященное изучению ОНВ гена *CYP3A5*, было проведено среди 200 женщин в постменопаузе, у которых был эпизод венозной тромбоэмболии (ВТЭ), и у более 500 сопоставимых контрольных групп. Как известно, прием перорального эстрогена увеличивает риск ВТЭ у всех женщин (отношение шансов [ОШ] 4,5; доверительный интервал [ДИ] составил 2,6-7). По сравнению с женщинами, не получающими пероральные эстрогены, ОШ для ВТЭ у потребителей пероральных эстрогенов составило 3,8 (95%ДИ 2,1-6,7) среди женщин, не имеющих распространенной (дикой) аллели *CYP3A5*1*, кодирующей высокофункциональный изофермент *CYP3A5*, и 30,0 (95%ДИ 4,4-202,9) среди пациентов с этой аллелью (тест на взаимодействие $p=0,04$) [56], что важно учитывать при назначении апиксабана этой группе пациенток.

Носительство низкофункциональных аллелей *CYP1A2*1C* (*rs2069514*), *CYP1A2*1K_729C>T* (*rs12720461*), *CYP1A2*1K_-739T>G* (*rs2069526*), *CYP1A2*3* (*rs56276455*), *CYP1A2*4* (*rs72547516*), *CYP1A2*6* (*rs28399424*) гена *CYP1A2*, кодирующего изофермент *CYP1A2*, приводит к снижению его активности, что может иметь клиническое значение при длительной терапии апиксабаном у пациентов, гомозиготных носителей низко- или нефункциональных аллелей гена *CYP3A5*, за счет кумулятивного риска и нарушения вспомогательного пути метаболизма апиксабана в печени с участием изофермента *CYP1A2*. При этом снижается метаболизм препарата и повышается риск нежелательных реакций. Кроме того, у носителей *CYP1A2*1C* (*rs2069514*) при одновременном приеме апиксабана с ЛС-ингибиторами изофермента *CYP1A2* может замедлиться распад кофеина, что, возможно, приведет к чрезмерной стимуляции кофеином. Напротив, носительство высокофункциональной аллели *CYP1A2*1F* (*rs762551*) может приводить к ускорению метаболизма апиксабана. Курение является хорошо

известным активатором CYP1A2 (особенно у носителей *CYP1A2*1F*), что приводит к более быстрому распаду ЛС, метаболизируемых с участием изофермента CYP1A2, и возможности недостаточной концентрации ЛС в организме для получения значительной терапевтической пользы [57].

Носители ОНВ гена *CYP2C9*, могут метаболизировать ЛС по-разному. С клинической точки зрения важно учитывать носительство следующих ОНВ: *rs1057910* (два варианта, которые кодируют аллель «дикого типа» *CYP2C9*1* и нефункциональную аллель *CYP2C9*3*), а также *rs1799853*, *rs9332131*, *rs72558190*, *rs72558188*, версии которых кодируют нефункциональные аллели *CYP2C9*2*, *CYP2C9*6*, *CYP2C9*15*, *CYP2C9*25*, соответственно. В частности, носительство нефункциональных аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* следует учитывать при одновременном назначении апиксабана и клопидогрела, который ингибирует изофермент CYP2C9 в достаточно высоких дозах. Это может влиять на метаболизм ЛС, метаболизирующихся с участием изофермента CYP2C9, а пациенты – гомозиготные носители нефункциональных аллелей гена CYP2C9 (медленные метаболизаторы), вероятно, будут подвергаться большему риску нежелательных реакций (в частности, риску кровотечений) при приеме клопидогрела одновременно с препаратами, метаболизируемыми CYP2C9, включая апиксабан [58]. По сравнению с нефункциональными (неактивными) аллелями, носительство низкофункциональных аллелей *CYP2C9*4* (*rs56165452*), *CYP2C9*5* (*rs28371686*), *CYP2C9*8* (*rs7900194*), *CYP2C9*11* (*rs28371685*) и *CYP2C9*13* (*rs72558187*) имеет меньшее клиническое значение.

Некоторые из основных метаболических путей апиксабана включают о-деметилирование, гидроксилирование и сульфатирование, при этом о-деметилапиксабан сульфат является основным метаболитом [31]. Потенциально важный фармакогеномный метаболический путь проходит через сульфотрансферазы (SULT) SULT1A1 и SULT1A2, которые ответственны за сульфатирование о-деметил-апиксабана в о-деметил-апиксабан сульфат [59,60]. Фермент SULT1A1 более эффективен, чем SULT1A2, в сульфатировании о-деметил-апиксабана [61]. О-деметил-апиксабан является наиболее известным метаболитом, и составляет 25% от предполагаемого активного апиксабана [31]. Важно знать, что о-деметил-апиксабан сульфат не обладает какой-либо ингибирующей активностью в отношении фактора Ха, который может способствовать антикоагулянтной эффективности апиксабана [61]. Описаны три важных ОНВ гена *SULT1A1*, локализованного на хромосоме 16: *SULT1A1*1* (дикий тип), *SULT1A1*2* (*rs9282861*) и *SULT1A1*3* (*rs1801030*) [60]. V_{\max} всех трех аллельных вариантов гена *SULT1A1*

(*SULT1A1*1* > *SULT1A1*3* > *SULT1A1*2*) варьирует, и это объясняет различия в сульфатировании активного апиксабана. *SULT1A*3* обладает умеренным потенциалом влияния на антикоагулянтный эффект апиксабана, тогда как *SULT1A*2* имеет очень низкий потенциал воздействия на метаболизм апиксабана [62]. Эти разные аллоферменты обладают разной ферментативной эффективностью, и могут приводить к разным концентрациям метаболитов и вариациям антикоагулянтной эффективности апиксабана [63]. Однако влияние распространенных генетических вариантов гена *SULT1A1* на метаболизм апиксабана у пациентов формально еще не исследовано [58]. Сульфотрансфераза SULT1A1 использует 3'-фосфо-5'-аденилилсульфат в качестве донора сульфоната для катализирования сульфатной конъюгации апиксабана, а также катехоламинов, фенольных препаратов и нейротрансмиттеров, обладает эстроген-сульфотрансферазной активностью, отвечает за сульфирование и активацию миноксидила, что важно учитывать с позиции межлекарственного взаимодействия.

На экспрессию белков-транспортеров апиксабана могут влиять ОНВ гена *ABCB1*, локализованного на хромосоме 7. Показано, что *rs4148738* *ABCB1* в значительной степени ассоциирован с вариабельностью пиковых уровней апиксабана по сравнению с минимальными уровнями [64]. В частности, пациенты с генотипом *rs4148738* имели более высокие пиковые уровни апиксабана по сравнению с носителями аллели *G*. В целом, пиковые уровни апиксабана у носителей варианта *ABCB1 rs4148738 G* были снижены на 26% у гетерозигот и на 32% у гомозигот. Авторы пришли к выводу, что алловарианты *Pgp* могут объяснить некоторые генетически детерминированные вариации пикового уровня апиксабана в плазме [64].

В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенными Q. Xie и соавт., показано, что C_{\max} была ниже у гомозиготных носителей мажорной аллели *Crs1045642* гена *ABCB1* по сравнению с гомозиготными минорной аллели *T*, а также у гомозиготных носителей мажорной аллели *G* (*rs2032582*) по сравнению с гетерозиготными носителями, а AUC была ниже у гомозиготных носителей мажорной аллели *C* (*rs1045642*) по сравнению с гомозиготными носителями минорной аллели *T* [65]. В то же время, в исследовании I. Gouin-Thibault и соавт. установлено, что генетический полиморфизм *ABCB1* не является значимой детерминантой межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики ривароксабана, однако совместное применение ингибитора *P-gp*/CYP3A4 кларитромицина с ривароксабаном может потребовать осторожности у пациентов с риском передозировки, так как приводит к двукратному увеличению AUC ривароксабана, независимо от генотипа *ABCB1*.

Эти данные отчасти можно применить и для апиксана, также являющегося субстратом для Pgp, но этот аспект нуждается в дальнейшем изучении. В другом исследовании [66] не выявлено значимой ассоциации ОНВ гена *ABCB1* (*rs1045642* и *rs4148738*), а также аллельного варианта *CYP3A5*3* (*rs776746*) с фармакокинетикой апиксана у пациентов с ФП и инсультом.

Перспективным направлением является изучение белка BCRP, кодируемого геном *ABCG2*, обеспечивающего, как и P-гр, абсорбцию и выведение апиксана из просвета кишечника и почечных канальцев. Ген *ABCG2*, локализованный на хромосоме 4, становится все более признанным в качестве важного посредника транспорта ЛС в кишечнике и почечных канальцах [67], а носительство его низкофункциональных и нефункциональных аллелей по ряду ОНВ влияют на снижение транспорта субстратов BCRP в случае одновременного приема апиксана и других ЛС [68]. Наиболее изученный ОНВ в этом гене – *Q141K* (*rs2231142*) – ассоциирован с уменьшением активности BCRP и, следовательно, со снижением активности транспорта его ЛС-субстратов [69]. Этот ОНВ еще не изучен в контексте фармакогенетики апиксана, однако в модели экспериментальных мышей, отсутствие экспрессии P-гр и BCRP у гомозиготных носителей нефункциональных аллелей генов *ABCB1* и *ABCG2*, соответственно, ассоциировалось со значительно сниженным клиренсом препарата [70]. Группа PharmGKB опубликовала в 2017 году сводку ассоциаций, включая упоминание ОНВ гена *ABCG2*, ведущих к снижению функции белка-транспортера BCRP: *rs2231137* (c.34G>A, p.Val12Met); *rs2231142* (c.421C>A, p.Gln141Lys); *rs34783571* (c.1858G>A, p.Asp620Asn); *rs192169063* (c.1465T>C, p.Phe489Leu); *rs72552713* (c.376C>T, p.Gln126Ter); *rs34264773* (c.1768A>T, p.Asn590Tyr). Эти ассоциации необходимо учитывать при длительном приеме апиксана.

References / Литература

1. Bristol-Myers Squibb. Coumadin (warfarin sodium) prescribing information [cited by Sep 19, 2020]. Available from: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf.
2. Lip G.Y.H., Banerjee A., Boriani G., et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2018;154(5):1121-201. DOI:10.1016/j.chest.2018.07.040.
3. Rubanenko O.A. Anticoagulant therapy in comorbid patients with different forms of fibrillation of auricles (retrospective hospital analysis). Siberian Medical Review. 2017;2:71-6 (In Russ.) [Рубаненко О.А. Антикоагулянтная терапия у коморбидных пациентов с разными формами фибрилляции предсердий (ретроспективный госпитальный анализ). Сибирское Медицинское Обозрение. 2017;2(104):71-6].
4. European Medicines Agency. EU summary of product characteristics: Eliquis (apixaban tablets) [cited by Sep 19, 2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf.
5. Bristol-Myers Squibb Company Pl. Eliquis (apixaban) prescribing information [cited by Sep 19, 2020]. Available from: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf.

Полиморфизм генов *CYP3A4* и *ABCB1* (*MDR1*), кодирующих изофермент *CYP3A5* Р450 печени и белок-переносчик Р-гр, соответственно, были предложены как наиболее клинически значимые факторы, способствующие этническим различиям в фармакокинетике апиксана [52,71].

Заклучение

Результаты проведенных к настоящему времени фундаментальных и клинических исследований, хотя и нуждаются в дальнейшем анализе, демонстрируют несомненное влияние изменений генома на фармакокинетику и фармакодинамику апиксана. Гены *CYP3A5*, *ABCB1*, *ABCG2* и *SULT1A1* могут являться потенциальными генами-кандидатами для исследования безопасности применения препарата.

Существует необходимость в планировании и проведении более крупных исследований в различных этнических группах с включением достаточного для ассоциативных генетических исследований количества пациентов в каждой из документированных групп лечения с четко определенными фенотипами. Необходимо дополнительная работа для трансляции результатов исследований в реальную клиническую практику с использованием результатов фармакогенетического тестирования и учетом геномных вариаций для выбора апиксана, его стартовой и целевой дозировок, что представляется особенно важным при необходимости длительной фармакотерапии.

Конфликт интересов. Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. Компания Пфайзер не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Disclosures. The article was published with the financial support of the Pfizer company. Pfizer did not participate in the data acquisition and writing of the article. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

6. Sychev D.A., Sinitsina I.I., Zakharova G.Yu., et al. Practical aspects of apixaban use in clinical practice: view point of clinical pharmacologist. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(2):209-16 (In Russ.) [Сычев Д.А., Синицина И.И., Захарова Г.Ю., и др. Практические аспекты применения апиксана в клинической практике: взгляд клинического фармаколога. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):209-16]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-2-209-216.
7. Beldiev S.N. Practical aspects of apixaban use in clinical practice: continuing the theme. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(5):543-7 (In Russ.) [Бельдиев С.Н. Практические аспекты применения апиксана в клинической практике: продолжение темы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(5):543-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-5-543-547.
8. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
9. Karpov Yu.A. Apixaban: new opportunities for prevention of complications in patients with atrial fibrillation. Atmosphere. Cardiology News. 2013;4:2-8 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Апиксбан: новые возможности профилактики осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. Атмосфера. Новости Кардиологии. 2013;4:2-8].

10. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007432.
11. Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., et al. The pharmacokinetics of apixaban in patients with cardioembolic stroke in acute phase. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):253-9 (In Russ.) [Крюков А.В., Сычев Д.А., Андреев Д.А., и др. Особенности фармакокинетики аликсабана у больных в острый период кардиоэмболического инсульта. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3):253-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-3-253-259.
12. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807-15. DOI:10.1016/S0140-6736(09)62125-5.
13. Vorob'eva N.M., Panchenko E.P. Apixaban: new opportunities in the treatment of venous thromboembolic complications. *Atmosphere. Cardiology News*. 2015;2:10-17 (In Russ.) [Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Аликсабан: новые возможности в лечении венозных тромбозомболических осложнений. Атмосфера. Новости Кардиологии. 2015;2:10-17].
14. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808. DOI:10.1056/NEJMoa1302507.
15. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699-708. DOI:10.1056/NEJMoa1207541.
16. Drugs.com. FDA Approves Eliquis to Reduce the Risk of Stroke, Blood Clots in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.drugs.com/new-drugs/fda-approves-eliquis-reduce-risk-stroke-blood-clots-patients-non-valvular-atrial-fibrillation-3618.html>.
17. Parfenov V., Verbitskaya S. Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERROES studies. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(25):7-14 (In Russ.) [Парфенов В.А., Верbitsкая С.В. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение аликсабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES). Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. 2014;6(25):7-14]. DOI:10.14412/2074-2711-2014-25-7-14.
18. Drugs.com. FDA Approves Eliquis to Reduce Risk of Blood Clots Following Hip Or Knee Replacement Surgery [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-eliquis-reduce-risk-blood-clots-following-hip-knee-replacement-surgery-4019.html>.
19. Drugs.com. FDA Approves Eliquis (apixaban) for the Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-eliquis-apixaban-deep-vein-thrombosis-pulmonary-embolism-4073.html>.
20. Khalid S., Daw H. The Role of Apixaban in the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Cureus*. 2017;9(7):e1428. DOI:10.7759/cureus.1428.
21. Melnichuk E.Yu. Prospective directions of laboratory monitoring of the effectiveness and safety of apixaban and rivaroxaban. *Bulletin of the Northern State Medical University*. 2018;2(41): 70-1 (In Russ.) [Мельничук Е.Ю. Перспективные направления лабораторного мониторинга эффективности и безопасности аликсабана и ривароксабана. Бюллетень Северного Государственного Медицинского Университета. 2018;2(41):70-1].
22. Skripka A.I., Kogay V.V., Listratov A.I., et al. Personalized approach for direct oral anticoagulant prescription: from theory to practice. *Ter Arkhiv*. 2019;91(7):111-20 (In Russ.) [Скрипка А.И., Кораи В.В., Листратов А.И., и др. Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике. Терапевтический Архив. 2019;91(7):111-20]. DOI:10.26442/00403660.2019.07.000045.
23. Luetgen J.M., Knabb R.M., He K., et al. 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):514-26. DOI:10.3109/14756366.2010.535793.
24. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost*. 2007;5Suppl 1:60-4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02473.x.
25. Malchenko A.V. Clinical pharmacology of apixaban. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2014;1(1):88-9 (In Russ.) [Мальченко А.В. Клиническая фармакология аликсабана. Международный Журнал Прикладных и Фундаментальных Исследований. 2014;1(1):88-9].
26. Jiang X., Crain E.J., Luetgen J.M., et al. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor, inhibits human clot-bound factor Xa activity in vitro. *Thromb Haemost*. 2009;101(4):780-2. DOI:10.1160/th08-07-0486.
27. Frost C., Wang J., Nepal S., et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(2):476-87. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04369.x.
28. Frost C., Nepal S., Wang J., et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):776-86. DOI:10.1111/bcp.12106.
29. Byon W., Nepal S., Schuster A.E., et al. Regional Gastrointestinal Absorption of Apixaban in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(7):965-71. DOI:10.1002/jcph.1097.
30. Vakkalagadda B., Frost C., Byon W., et al. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(2):119-27. DOI:10.1007/s40256-015-0157-9.
31. Raghavan N., Frost C.E., Yu Z., et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(1):74-81. DOI:10.1124/dmd.108.023143.
32. Wang L., Zhang D., Raghavan N., et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(3):448-58. DOI:10.1124/dmd.109.029694.
33. Zhang D., He K., Herbst J.J., et al. Characterization of efflux transporters involved in distribution and disposition of apixaban. *Drug Metab Dispos*. 2013;41(4):827-35. DOI:10.1124/dmd.112.050260.
34. Song Y., Chang M., Suzuki A., et al. Evaluation of Crushed Tablet for Oral Administration and the Effect of Food on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Adults. *Clin Ther*. 2016;38(7):1674-85.e1. DOI:10.1016/j.clinthera.2016.05.004.
35. Song Y., Wang X., Perlstein I., et al. Relative Bioavailability of Apixaban Solution or Crushed Tablet Formulations Administered by Mouth or Nasogastric Tube in Healthy Subjects. *Clin Ther*. 2015;37(8):1703-12. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.05.497.
36. He K., Luetgen J.M., Zhang D., et al. Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;36(3):129-39. DOI:10.1007/s13318-011-0037-x.
37. Wang X., Tirucherai G., Marbury T.C., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):628-36. DOI:10.1002/jcph.628.
38. Wong P.C., Pinto D.J., Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(4):478-92. DOI:10.1007/s11239-011-0551-3.
39. Wang L., He K., Maxwell B., et al. Tissue distribution and elimination of [¹⁴C] apixaban in rats. *Drug Metab Dispos*. 2011;39(2):256-64. DOI:10.1124/dmd.110.036442.
40. Frost C., Shenker A., Jhee S., et al. Evaluation of the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban in healthy Japanese and Caucasian subjects. *Clin Pharmacol*. 2018;10:153-163. DOI:10.2147/CPAA.S169505.
41. Cui Y., Song Y., Wang J., et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in healthy Chinese subjects. *Clin Pharmacol*. 2013;5:177-84. DOI:10.2147/CPAA.S51981.
42. Wang X., Mondal S., Wang J., et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):147-54. DOI:10.1007/s40256-013-0055-y.
43. Frost C.E., Song Y., Shenker A., et al. Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(6):651-62. DOI:10.1007/s40262-014-0228-0.
44. Upreti V.V., Wang J., Barrett Y.C., et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(6):908-16. DOI:10.1111/bcp.12114.
45. Leil T.A., Frost C., Wang X., et al. Model-based exposure-response analysis of apixaban to quantify bleeding risk in special populations of subjects undergoing orthopedic surgery. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2014;3(9):e136. DOI:10.1038/psp.2014.34.
46. Cirincione B., Kowalski K., Nielsen J., et al. Population Pharmacokinetics of Apixaban in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;7(11):728-738. DOI:10.1002/psp4.12347.
47. Sandhu R.K., Ezekowitz J., Andersson U., et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2869-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehw124.
48. Byon W., Sweeney K., Frost C., Boyd R.A. Population Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Exposure-Response Analyses of Apixaban in Subjects Treated for Venous Thromboembolism. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(5):340-9. DOI:10.1002/psp4.12184.
49. Goto S., Zhu J., Liu L., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Am Heart J*. 2014;168(3):303-9. DOI:10.1016/j.ahj.2014.06.005.
50. Chang M., Yu Z., Shenker A., et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):637-45. DOI:10.1002/jcph.633.
51. Tirona R.G., Kassam Z., Strapp R., et al. Apixaban and Rosuvastatin Pharmacokinetics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(5):485-92. DOI:10.1124/dmd.117.079624.
52. Ueshima S., Hira D., Fujii R., Kimura Y., 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):329-36. DOI:10.1097/FPC.0000000000000294.
53. SNPedia. CYP3A5 [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/CYP3A5>.
54. Kang R.H., Jung S.M., Kim K.A., 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):272-7. DOI:10.1097/JCP.0b013e3181a289e0.
55. Umamaheswaran G., Kumar D.K., Adithan C. Distribution of genetic polymorphisms of genes encoding drug metabolizing enzymes & drug transporters - a review with Indian perspective. *Indian J Med Res*. 2014;139(1):27-65.
56. Canonico M., Bouaziz E., Carcaillon L., et al. Synergism between oral estrogen therapy and cytochrome P450 3A5*1 allele on the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3082-7. DOI:10.1210/jc.2008-0450.
57. SNPedia. CYP1A2 [cited by Sep 19, 2020]. Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/CYP1A2>.
58. Kanuri S.H., Kreutz R.P. Pharmacogenomics of novel direct oral anticoagulants: newly identified genes and genetic variants. *J Pers Med*. 2019;9(1):7. DOI:10.3390/jpm9010007.
59. Sweezy T., Mousa S.A. Genotype-guided use of oral antithrombotic therapy: A pharmacoeconomic perspective. *Pers. Med*. 2014;11:223-35. DOI:10.2217/pme.13.106.
60. Carlini E.J., Raftogiannis R.B., Wood T.C., et al. Sulfation pharmacogenetics: SULT1A1 and SULT1A2 allele frequencies in Caucasian, Chinese and African-American subjects. *Pharmacogenetics*. 2001;11:57-68. DOI:10.1097/00008571-200102000-00007.

61. Wang L., Raghavan N., He K., et al. Sulfation of o-DemethylApixaban: Enzyme Identification and Species Comparison. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:802-8. DOI:10.1124/dmd.108.025593.
62. Nagar S., Walther S., Blanchard R.L. Sulfotransferase (SULT) 1A1 polymorphic variants *1, *2, and *3 are associated with altered enzymatic activity, cellular phenotype, and protein degradation. *Mol Pharmacol.* 2006;69:2084-92. DOI:10.1124/mol.105.019240.
63. Raftogiannis R.B., Wood T.C., Otterness D.M., et al. Phenol Sulfotransferase Pharmacogenetics in Humans: Association of Common SULT1A1 Alleles with TS PST Phenotype. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;239:298-304. DOI:10.1006/bbrc.1997.7466.
64. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res.* 2016;145:24-6. DOI:10.1016/j.thromres.2016.07.005.
65. Xie Q., Xiang Q., Mu G., 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):3558-65. DOI:10.2174/1381612824666181018153641.
66. Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharm Pers Med.* 2018;11:43-9. DOI:10.2147/PGPM.S157111.
67. Cusatis G., Sparreboom A. Pharmacogenomic importance of ABCG2. *Pharmacogenomics.* 2008;9(8):1005-9. DOI:10.2217/14622416.9.8.1005.
68. Cusatis G., Gregor V., Li J., et al. Pharmacogenetics of ABCG2 and adverse reactions to gefitinib. *Journal of the National Cancer Institute.* 2006;98(23):1739-42. DOI:10.1093/jnci/dj469.
69. Woodward O.M., Tukaye D.N., Cui J., et al. Gout-causing Q141K mutation in ABCG2 leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A.* 2013;110(13):5223-8. DOI:10.1073/pnas.1214530110.
70. O'Connor C.T., Kiernan T.J., Yan B.P. The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017 Jul;13(7):725-39. DOI:10.1080/17425255.2017.1338274.
71. Ueshima S., Hira D., Kimura Y., et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1301-12. DOI:10.1111/bcp.13561.

About the Authors:

Alina V. Savinova – MD, Resident, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology

Marina M. Petrova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Outpatient Therapy and General Practice with Course of Postgraduate Education; Cardiologist of the Professor's Clinic, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky

Natalia A. Shnayder – MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Leading Researcher, Center of Collective Usage "Molecular and Cellular Technologies", Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky

Elena N. Bochanova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology and Pharmaceutical Consulting with Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky

Regina F. Nasyrova – MD, PhD, Chief Researcher, Head of Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Chief Researcher, Research Laboratory OpenLab "Gene and Cell Technologies", Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University

Сведения об Авторах:

Савинова Алина Валерьевна – ординатор, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования; врач-кардиолог, Профессорская клиника, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., профессор, в.н.с., отделение персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; в.н.с., центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Бочанова Елена Николаевна – д.м.н., доцент, кафедра фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Насырова Регина Фаритовна – д.м.н., г.н.с., руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; г.н.с., научно-исследовательская лаборатория OpenLab «Генные и клеточные технологии», Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет