

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Шаталова Н. А.^{1*}, Сычев Д. А.¹, Мирзаев К. Б.¹, Кочетков А. И.¹, Эбзеева Е. Ю.¹,
Дашабылова В. Б.¹, Бочков П. О.¹, Тучкова С. Н.¹, Глаголев С. В.²

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

²Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь между наличием полиморфных вариантов генов *ABCB1* (*rs2032582*, *rs1045642*, *rs1128503*), *CYP3A5* (*rs776746*), *CYP3A4* (*rs35599367*) и *CYP2J2* (*rs890293*) и остаточной равновесной концентрации (*C_{min,ss}*) ривароксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) 3 и 4 стадий.

Материал и методы. В исследование включены 123 пациента в возрасте от 52 до 97 лет (медиана возраста 82 года) с ФП в сочетании с ХБП 3 и 4 стадий. Выполнены фармакокинетическое и фармакогенетическое тестирования.

Результаты. *C_{min,ss}* и остаточная концентрация, скорректированная по дозе (*C_{min,ss}/D*) ривароксабана были статистически значимо выше у пациентов с генотипом *TT*, чем с генотипом *CT* по полиморфному варианту *rs1045642* гена *ABCB1* (*C_{min,ss}* 60,5 [36,7;173] нг/мл и 54,8 [23,1;97,3] нг/мл, соответственно, *p*=0,016; *C_{min,ss}/D* 4,06 [2,3;8,1] нг/мл/мг и 2,2 [1,1;4,9] нг/мл/мг, соответственно, *p*=0,006). У пациентов, имеющих *T* аллель (генотипы *CT* и *TT*), по сравнению с носителями генотипа *CC*, *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* были статистически значимо выше (*C_{min,ss}* 60,5 [36,7;173] нг/мл и 45,8 [20,9;82,3] нг/мл, соответственно, *p*=0,029; *C_{min,ss}/D* 4,06 [2,3;8,1] нг/мл/мг и 2,6 [1,2;4,8] нг/мл/мг, соответственно, *p*=0,014). Также *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* были статистически значимо выше у пациентов с генотипом *TT* по полиморфному варианту *rs2032582* гена *ABCB1*, чем у пациентов с генотипом *GG* (*p*=0,02 и *p*=0,016, соответственно). *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* у носителей аллеля *T* (генотипы *GT* и *TT*) были статистически значимо выше, чем у гомозигот по аллелю *T* (*C_{min,ss}* 57,1 [27,7;106,0] нг/мл против 37,6 [18,6;61,7] нг/мл, соответственно, *p*=0,024; *C_{min,ss}/D* 3,6 [1,7;7,4] нг/мл/мг против 2,3 [1,1;4,09] нг/мл/мг, соответственно, *p*=0,032). Не было выявлено различий *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* ривароксабана при сравнении генотипов *TC*, *CC* и *TT* полиморфизма *rs1128503* гена *ABCB1*. При сравнении *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* ривароксабана среди носителей генотипов *AG* и *GG* полиморфизма *rs776746* гена *CYP3A5* *rs776746A>G* не было выявлено статистической значимости (*p*>0,05). Также не обнаружено различий *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* при сравнении носителей генотипов *CC* и *CT* полиморфизма *rs35599367* гена *CYP3A4*, и носителей *CC* и *AC* полиморфизма *rs890293* гена *CYP2J2* (*p*>0,05).

Заключение. Носительство аллелей *T* по полиморфным вариантам *rs1045642* и *rs2032582* гена *ABCB1* влияет на *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* ривароксабана.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, ривароксабан, фармакокинетика, фармакогенетика.



Для цитирования: Шаталова Н. А., Сычев Д. А., Мирзаев К. Б., Кочетков А. И., Эбзеева Е. Ю., Дашабылова В. Б., Бочков П. О., Тучкова С. Н., Глаголев С. В. Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):470-478. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2970. EDN DZRUEP

Pharmacogenetics and pharmacokinetics of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease

Shatalova N. A.^{1*}, Sychev D. A.¹, Mirzoev K. B.¹, Kochetkov A. I.¹, Ebzeeva E. Y.¹, Dashabylova V. B.¹, Bochkov P. O.¹, Tuckova S. N.¹, Glagolev S. V.²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. To study the possible relationship between polymorphic variants of *ABCB1* (*rs2032582*, *rs1045642*, *rs1128503*), *CYP3A5* (*rs776746*), *CYP3A4* (*rs35599367*) and *CYP2J2* (*rs890293*) genes with residual equilibrium concentrations (*C_{min,ss}*) of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) and stage 3 and 4 chronic kidney disease (CKD).

Material and methods. A total of 123 patients 52 to 97 years old (median age, 82 years) with AF in combination with stage 3 and 4 CKD were included in the study. Each patient underwent a pharmacogenetic and pharmacokinetic study.

Results. *C_{min,ss}* and dose-adjusted concentration (*C_{min,ss}/D*) of rivaroxaban were significantly higher in patients with the *TT* genotype than with the *CT* genotype of the polymorphic variant *rs1045642* of the *ABCB1* gene (*C_{min,ss}* 60,5 [36,7;173] ng/ml and 54,8 [23,1;97,3] ng/ml, respectively, *p*=0,016; *C_{min,ss}/D* 4,06 [2,3;8,1] ng/ml/mg and 2,2 [1,1;4,9] ng/ml/mg, *p*=0,006). In patients with the *T* allele (*CT* and *TT* genotypes), compared with *CC* genotype carriers, *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* were significantly higher (*C_{min,ss}* 60,5 [36,7;173] ng/ml and 45,8 [20,9;82,3] ng/ml, respectively, *p*=0,029; *C_{min,ss}/D* 4,06 [2,3;8,1] ng/ml/mg and 2,6 [1,2;4,8] ng/ml/mg, respectively, *p*=0,014). Also, *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* was significantly higher in patients with the *TT* genotype according to the polymorphic variant *rs2032582* of the *ABCB1* gene than in patients with the *GG* genotype (*p*=0,02 and *p*=0,016 respectively). *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* in *T* allele (*GT* and *TT* genotypes) carriers were significantly higher than in *T* allele homozygotes (*C_{min,ss}* 57,1 [27,7;106,0] ng/ml versus 37,6 [18,6;61,7] ng/ml respectively, *p*=0,024; *C_{min,ss}/D* 3,6 [1,7;7,4] ng/ml/mg versus 2,3 [1,1;4,09] ng/ml/mg respectively, *p*=0,032). Differences in *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* of rivaroxaban were detected when comparing *TC*, *CC* and *TT* genotypes of polymorphism *rs1128503* of the *ABCB1* gene. When comparing *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* of rivaroxaban among carriers of *AG* and *GG* genotypes of the *rs776746* polymorphism of the *CYP3A5* *rs776746A>G* gene, no significance was detected (*p*>0,05). Also, no difference in *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* was found when comparing carriers of the *CC* and *CT* genotypes of the *rs35599367* polymorphism of the *CYP3A4* gene, and carriers of the *CC* and *AC* genotypes of the *rs890293* polymorphism of the *CYP2J2* gene (*p*>0,05).

Conclusion. The carriage of *T* allele by polymorphic variants *rs1045642* and *rs2032582* of the *ABCB1* gene affects *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* of rivaroxaban.

Keywords: atrial fibrillation, chronic kidney disease, rivaroxaban, pharmacokinetics, pharmacogenetics.

For citation: Shatalova N. A., Sychev D. A., Mirzoev K. B., Kochetkov A. I., Ebzeeva E. Y., Dashabylova V. B., Bochkov P. O., Tuchkova S. N., Glagolev S. V. Pharmacogenetics and pharmacokinetics of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):470-478. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2970. EDN DZRUEP

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shatalova_23-1994@mail.ru

Received/Поступила: 04.10.2023

Review received/Рецензия получена: 26.10.2023

Accepted/Принята в печать: 07.11.2023

Введение

Одним из наиболее часто встречающихся нарушений ритма, при котором возрастает риск развития ишемического инсульта, является фибрилляция предсердий (ФП) [1]. Сочетание ФП и хронической болезни почек (ХБП) приводит к увеличению риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений, ассоциированных с приемом оральных антикоагулянтов [2]. У пациентов с ФП основополагающей тактикой лечения в целях профилактики кардиоэмболического инсульта является антикоагулянтная терапия, в настоящее время – преимущественно прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) [3, 4]. В ряде исследований данные препараты доказали лучший профиль безопасности, имеют преимущество в виде стандартной фиксированной дозировки, удобство использования ввиду отсутствия необходимости контроля международного нормализованного отношения в отличие от варфарина [5]. Несмотря на меньший риск кровотечений по сравнению с антагонистом витамина К, геморрагические осложнения при приеме ПОАК безусловно возникают: например, в наблюдательных исследованиях общий риск значимых кровотечений на фоне приема данных препаратов составлял от 1% до 3% в год, в том числе за счет развития геморрагического инсульта [6-9].

Ривароксaban относится к высокоселективным ингибиторам фактора Ха. Основной метаболизм происходит за счет ферментов CYP3A4/5 и CYP2J2 [10]. Ривароксaban также является субстратом мембранных эффлюксных белков-транспортёров Р-гликопротеина (Р-gp) и ATP-binding cassette subfamily G member 2 ABCG2 (члена 2 подсемейства G АТФ-связывающей кассеты, белок ABCG2) [11] и выводится в неизмененном виде с мочой (36%), с калом (7%) [12].

Разнообразные полиморфные варианты генов, кодирующих информацию о белках-переносчиках и изоферментах, оказывают влияние на их функцию и, соответственно, могут увеличивать риск кровотечений, ассоциированных с приемом ПОАК [13].

До настоящего времени влияние полиморфных вариантов генов на фармакокинетику ПОАК изучено недостаточно, что диктует необходимость прове-

дения дальнейших исследований. Так, в настоящее время существуют исследования, демонстрирующие влияние полиморфизма различных генов (*ABCB1*, *ABCG2*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*) на метаболизм, биодоступность и индивидуальную вариабельность концентрации и терапевтического эффекта ривароксана [14-16], однако их результаты противоречивы. Также отсутствуют данные о влиянии носительства различных аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *ABCB1*, *ABCG2*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2* на уровни остаточной равновесной концентрации ривароксана ($C_{min,ss}$) у пациентов с ФП с различными стадиями ХБП.

Цель исследования: изучить возможную взаимосвязь между наличием полиморфных вариантов генов *ABCB1* (*rs2032582*, *rs1045642*, *rs1128503*), *CYP3A5* (*rs776746*), *CYP3A4* (*rs35599367*) и *CYP2J2* (*rs890293*) с уровнем $C_{min,ss}$ ривароксана у пациентов с ФП и ХБП 3 и 4 стадии (С3 и С4).

Материал и методы

Протокол исследования рассмотрен и одобрен этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (Протокол № 15 от 25 октября 2021 г.). Исследование проводилось с ноября 2021 г. по июнь 2023 г. на базе отделений терапевтического профиля госпиталя для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы.

Дизайн исследования: поперечное (одномоментное).

Критерии включения: пациенты обоего пола 18 лет и старше с ФП неклапанной этиологии с риском по шкале $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$ балла для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин, принимающие ривароксaban, в сочетании с ХБП С3 и С4 стадиями в соответствии с определением KDIGO 2012 г. наличие подписанного информированного согласия [17]. Критерии невключения в исследуемую группу: возраст <18 лет, беременность, лактация, пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м² по CKD-EPI, клиренс креатинина

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С3а n=63	Группа 2 ФП + ХБП С3б,4 n=60	P
Средний возраст, лет	82 [74;85]	82 [74;88]	0,648
Женщины / мужчины, n (%)	46 (73)/17(27)	42 (69)/18 (31)	0,639
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	30 (48)	33 (55)	0,580
Постоянная форма ФП, n (%)	26 (41)	19 (32)	0,453
Персистирующая форма ФП, n (%)	4 (11)	8 (13)	0,235
Пациенты с высоким риском ТЭО (по шкале CHA ₂ DS ₂ -VAsC ≥3 баллов для женщин и ≥2 баллов для мужчин), n (%)	62 (9)	56 (93)	0,387
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥3 баллов поHAS-BLED), n (%)	10 (5,8)	11 (21)	0,724
Индекс массы тела, кг/м ²	31 [28;34]	28 [25;33]	0,101
Ожирение I-III ст., n (%)	38 (60)	27 (45)	0,106
АГ, n (%)	63 (100)	63 (100)	1
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	20 (32)	15 (25)	0,452
Инсульт в анамнезе, n (%)	8 (13)	12 (24)	0,282
ХСНФК I-III NYHA, n (%)	61 (99)	58 (95)	1
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	46 (66)	42 (68)	0,805
Анемия, n (%)	15 (29)	22 (37)	0,191
САД, мм рт.ст.	125 [115;132]	130 [120;140]	0,112
ДАД, мм рт. ст.	80 [70;81]	79 [70;80]	0,762
ЧСС, уд. /мин	74 [66;80]	72 [65;72]	0,801
Гемоглобин, г/л	133 [120;133]	122 [115;134]	0,026
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	208 [182;208]	210 [181;248]	0,910
Креатинин, мкмоль/л	95 [87;102]	130 [107;144]	<0,0001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	53 [49;56]	40 [33;43]	<0,0001
Калий, ммоль/л	4,3 [4,0;4,7]	4,3 [3,9;4,6]	0,838
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений			

Таблица 2. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии у обследованных пациентов с ФП и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (n, %)

Лекарственное средство	Группа 1 ФП + ХБП С3а n=63	Группа 2 ФП + ХБП С3б,4 n=60	P
Амиодарон	3 (4,8)	6 (10)	0,364
иАПФ/БРА	51 (81)	56(93)	0,111
Бета-адреноблокаторы	45 (71,4)	49 (83)	0,155
Петлевые диуретики	32 (51)	32 (54)	0,684
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	29(46)	33 (55)	0,356
Статины	40 (63,5)	43 (72)	0,126
Количество пациентов, получающих сахароснижающую терапию	13(20,6)	14 (23)	0,454
Инсулинотерапия	3(5)	4 (7)	1,000
Пероральные сахароснижающие препараты	13 (21)	9 (15)	0,552
ИПП	21 (33)	25 (41,6)	0,730
БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИПП — ингибиторы протонной помпы			

по формуле Кокрофта-Голта <15 мл/мин, обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем), клинически значимое активное кровотечение на момент включения, состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий (хирургические операции высокого риска, травмы

головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 3 месяцев), постоянный прием антиагрегантных препаратов, обильное кровотечение любой локализации, состояние после перенесённого геморрагического инсульта (или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией), внутричерепное кровотечение в анамнезе, анемия (Hb ≤100 г/л) или

Таблица 3. Распределение генотипов по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* среди обследованных пациентов с ФП и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов, n (%)	Частота встречаемости аллелей, n (%)		Равновесие Харди-Вайнберга	
						χ^2	Pvalue
<i>ABCB1</i>	<i>rs1045642</i> (C3435T)	CC	26 (21,1)	C 88(46,3)	T 97(57,7)	0,6	0,8
		TC	62 (50,4)				
		TT	35 (28,4)				
<i>ABCB1</i>	<i>rs2032582</i>	GG	43 (34,9)	G 94(55,2)	T 80 (44,8)	3,14	0,08
		GT	51 (41,4)				
		TT	29 (23,5)				
<i>ABCB1</i>	<i>rs1128503</i>	CC	31 (25,2%)	C 91(49,5)	T 87(50,5)	3,1	0,08
		TC	60 (48,7)				
		TT	27 (21,9)				
<i>CYP3A5</i>	<i>rs776746</i>	GG	104 (84,6)	A 19(7,7)	G 123(92,3)	0,86	0,35
		AG	19 (15,4)				
		AA	0 (0)				
<i>CYP3A4</i>	<i>rs35599367</i>	CC	114 (92,6)	C 123(96,7)	T 9(3,6)	0,17	0,67
		CT	9 (7,4)				
		TT	0 (0)				
<i>CYP2J2</i>	<i>rs890293</i>	CC	114(92,6)	C123(96,7)	A9(3,6)	0,17	0,67
		AC	9 (7,4)				
		AA	0(0)				

тромбоцитопения (тромбоциты $\leq 90 \times 10^9$ /л) любой этиологии, пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов, наличие некоторых сопутствующих заболеваний (системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, влияющие на гемостаз, онкологические заболевания, выраженная печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью), тяжелые психические расстройства), длительный прием препаратов, обладающих доказанным нефротоксическим действием, ожидаемая низкая приверженность лечению.

Для определения $C_{min,ss}$ ривароксабана производили взятие 4 мл крови через 24 часа после последнего приема препарата. С целью получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об./мин в течение 15 минут. С помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200, совмещенного с масс-спектрометром Agilent 6410, определялась $C_{min,ss}$ ривароксабана.

В связи с тем, что пациенты получали препарат в различных дозах (15 и 20 мг) $C_{min,ss}$ ривароксабана была скорректирована относительно суточной дозы антикоагулянта ($C_{min,ss}/D$).

Фармакогенетическое исследование проведено с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для генотипирования производилось взятие 4 мл крови. Используя ДНК-амплификатор CFX96 Touch Real Time System с помощью наборов "SNP-Скрин" проводился анализ полиморфных вариантов *rs2032582*, *rs1045642*, *rs1128503* гена *ABCB1*, *rs776746* гена *CYP3A5*, *rs35599367* гена *CYP3A4*, *rs890293* гена *CYP2J2*.

Вышеуказанные лабораторные (фармакогенетические и фармакокинетические) исследования прово-

дились на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для непрерывных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение среднего (SD). При отклонении распределения параметров от нормального данные представляли в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения количественных показателей использовались t-критерий Стьюдента либо критерий Манна-Уитни (в зависимости от характера распределения данных). С целью оценки взаимосвязи количественных показателей использовали метод простой линейной регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 123 пациента в возрасте от 52 до 97 лет, которые были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты с ФП в сочетании с ХБП С3а (60 пациентов, медиана возраста 82 [74;85] лет, из них женщин 46 (73%), мужчин 17 (27%)), 2 группа – пациенты с ФП в сочетании с ХБП С3б и С4 (63 пациента, медиана возраста 82 [74;88] лет, 42 женщины (69%), 18 мужчин (31%)). Клинические характеристики обеих групп представлены в табл. 1. Между группами отсутствовали ста-

Таблица 4. $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов с различными генотипами варианта *rs1045642* гена *ABCB1*

Генотип	CC n=26	CT n=62	TT n=35	P1-2	P1-3	P2-3
$C_{min,ss}$, нг/мл	34,8 [20,8;80,12]	54,8 [23,1;97,3]	60,5 [36,7;173]	0,311	0,323	0,016
$C_{min,ss}/D$, нг/мл/мг	3,2 [1,3;5,9]	2,2 [1,1;4,9]	4,06[2,3;8,1]	0,204	0,272	0,006
"P1-2" – различия между первой и второй группами, "P1-3" – различия между первой и третьей группами, "P2-3" – различия между второй и третьей группами						

Таблица 5. $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов с различными генотипами варианта *rs2032582* гена *ABCB1*

Генотип	GG n=43	GT n=51	TT n=29	P1-2	P1-3	P2-3
$C_{min,ss}$, нг/мл	37,6 [18,6;61,7]	56,4 [25,2;105,2]	62,5 [38,2;122,3]	0,087	0,02	0,442
$C_{min,ss}/D$, нг/мл/мг	2,3 [1,1;4,09]	3,4 [1,5;6,4]	4,2 [2,2;6,8]	0,130	0,016	0,299
"P1-2" – различия между первой и второй группами, "P1-3" – различия между первой и третьей группами, "P2-3" – различия между второй и третьей группами						

статистически значимые различия по возрасту, полу пациентов, форме ФП, структуре сопутствующих заболеваний (кроме анемии). Не было также статистически значимых различий по значениям изучаемых параметров клинического (уровень гемоглобина, количество эритроцитов и тромбоцитов) и биохимического анализов крови, кроме уровня креатинина и СКФ (медиана уровня креатинина пациентов 1 группы 95 [87;102] мкмоль/л, у пациентов 2 группы 130 [107;144] мкмоль/л, соответственно, $p<0,0001$, уровень СКФ 53 [49;56] мл/мин/1,73 м², 40 [33;43] мл/мин/1,73 м² 1 и 2 групп, соответственно, $p<0,0001$). Разница уровней креатинина и СКФ является закономерной, так как группы были сформированы согласно стадиям ХБП. Также уровень гемоглобина пациентов 2 группы статистически значимо ниже по сравнению с пациентами 1 группы (медиана уровня гемоглобина пациентов 1 группы 122 [115;134] г/л, 2 группа – 133 [120;133] г/л, соответственно, $p=0,026$) (см. табл. 1). Различий в структуре сопутствующих заболеваний выявлено не было. Самой часто встречаемой сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ) – у 63 (100%) пациентов группы ФП в сочетании с ХБПС3а, и у 60 (100%) пациентов группы ФП в сочетании ХБПС3б,4 ($p>0,5$). На втором месте по встречаемости находится хроническая сердечная недостаточность (ХСН), данная патология была у 61 (99%) пациента 1 группы, и 58 (95%) пациентов 2 группы ($p>0,5$) (см. табл. 1).

Ривароксабан в дозе 20 мг в сутки получали 27 (43%) пациентов 1 группы и 22 (36%) больных 2 группы, ривароксабан в дозе 15 мг в сутки – 36 (57%) и 38 (64%) пациентов, соответственно (различия между группами статистически незначимы). При анализе лекарственных назначений обнаружено, что пациентам 2 группы статистически значимо чаще ($p=0,01$) были назначены необоснованно высокие дозы препарата (20 мг ривароксабана 1 раз

в сутки вместо рекомендуемых 15 мг 1 раз в сутки): среди пациентов 1 группы никто из пациентов не получал ривароксабан в необоснованно высоких дозах, во 2 группе таких пациентов было 10 (16,6%).

Лекарственные препараты, которые пациенты принимали для лечения сопутствующих заболеваний отражены в табл. 2.

Распределение генотипов всех изучаемых полиморфных вариантов генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*, *CYP2J2*, соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (табл. 3).

При сравнении количества пациентов с различными генотипами по изучаемым полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*, *CYP2J2* между двумя группами (ФП+ХБПС3а и ФП+ХБПС3б,4) выявлено единственное статистически значимое различие: пациентов с генотипом ТТ по полиморфному варианту *rs2032582* гена *ABCB1* во 2 группе было больше, чем в 1 группе (10 (16%) и 19 (31%), соответственно, $p<0,05$). При исследовании $C_{min,ss}/D$ статистически значимых различий между группами не обнаружено (медиана $C_{min,ss}/D$ в группе 1 (ФП+ХБП С3а) – 2,96 [1,37;6,39] нг/мл/мг, в группе 2 (ФП+ХБП С3б, С4) – 3,2 [1,3;4,9] нг/мл/мг, $p>0,05$) (табл. 5).

При анализе концентрации ривароксабана у пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту *rs1045642* гена *ABCB1* выявлено, что $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ были статистически значимо выше у пациентов с генотипом ТТ, чем с генотипом СТ (табл. 4), $p=0,016$ и $p=0,006$, соответственно.

При сравнении значений концентрации ривароксабана у носителей аллеля Т (генотипы СТ и ТТ) и у пациентов, у которых этот аллель отсутствовал (генотип СС) не было обнаружено статистически значимых различий ($C_{min,ss}/D$ 3,2 [1,3;5,9] нг/мл/мг и 2,8 [1,3;5,8] нг/мл/мг, соответственно, $p=0,663$). Однако при сравнении концентрации ривароксаба-

на у пациентов, имеющих только Т аллель (генотип ТТ), и у пациентов, имеющих С аллель (генотипы СС и СТ), было выявлено, что $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана у пациентов с генотипом ТТ было статистически значимо выше, чем у пациентов – носителей аллеля С ($C_{min,ss}$ 60,5 [36,7;173] нг/мл и 45,8 [20,9;82,3] нг/мл, соответственно, $p=0,029$; $C_{min,ss}/D$ 60,5 [36,7;173] нг/мл/мг и 45,8 [20,9;82,3] нг/мл/мг, соответственно, $p=0,014$).

При сравнении значений концентрации ривароксабана у пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту *rs2032582* гена *ABCB1* было отмечено, что $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ были статистически значимо выше у пациентов с генотипом ТТ, чем у пациентов с генотипом GG, $p=0,02$ и $p=0,016$, соответственно (табл. 5).

По аналогии с предыдущими расчетами, мы также разделили пациентов на 2 группы: с генотипом GG (носители аллеля G) и с генотипами GT и TT (носители аллеля T). Оказалось, что $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ у носителей аллеля T (генотипы GT и TT) были статистически значимо выше, чем у гомозигот по аллелю T ($C_{min,ss}$ 57,1 [27,7;106,0] нг/мл против 37,6 [18,6;61,7] нг/мл, соответственно, $p=0,024$; $C_{min,ss}/D$ 3,6 [1,7;7,4] нг/мл/мг против 2,3 [1,1;4,09] нг/мл/мг, соответственно, $p=0,032$).

У пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту *rs1128503* гена *ABCB1* статистически значимых различий концентрации ривароксабана в крови не обнаружено: у пациентов с генотипом СС медиана $C_{min,ss}/D$ составила 2,4 [1,2;4,7] нг/мл/мг, у пациентов с генотипом СТ – медиана 3,2 [1,5;5,6] нг/мл/мг, у пациентов с генотипом ТТ – медиана 3,7 [2,0;4,9] нг/мл/мг. Также не выявлено статистически значимых различий концентрации ривароксабана у пациентов с генотипом СС и у носителей аллеля T (генотипы СТ и ТТ): медиана $C_{min,ss}/D$ 2,4 [1,2;4,7] нг/мл/мг против 3,4 [1,6;5,2] нг/мл/мг, соответственно ($p>0,05$).

При анализе $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана у пациентов в зависимости от генетического полиморфизма генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р-450, не было выявлено статистически значимых различий. Так, у пациентов с различными полиморфными вариантами *rs776746* гена *CYP3A5* *6986A>G* не было выявлено статистически значимых различий между значениями $C_{min,ss}/D$ в группе больных с генотипами AG (медиана $C_{min,ss}/D$ 3,0 [1,9;12,9] нг/мл/мг) и GG (Мед 3,2 [1,3;5,8] нг/мл/мг), $p>0,05$. Также не было отмечено статистически значимой разницы в $C_{min,ss}/D$ ривароксабана между группами пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту *rs35599367* гена *CYP3A4*: медиана $C_{min,ss}/D$ 2,9 [1,3;5,3] нг/мл/мг в группе больных с генотипом СС и 3,8 [1,1;8,6] нг/мл/мг в группе пациентов с генотипом СТ, $p>0,05$. При сравнении $C_{min,ss}/D$ ривароксабана в группах больных с различными генотипами по полиморфному вариан-

ту *rs890293* гена *CYP2J2* статистически значимых различий также не обнаружено ($p>0,05$): медиана $C_{min,ss}/D$ 2,9 [1,3;6,0] нг/мл/мг в группе больных с генотипом АС против 3,1 [1,8;3,6] нг/мл/мг в группе пациентов с генотипом СС.

Выполнен линейный регрессионный анализ с целью оценки зависимости $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана от уровня СКФ, а также от уровня креатинина. По результатам анализа не было выявлено зависимости $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана от уровня креатинина, либо от уровня СКФ ($p>0,05$).

Обсуждение

Мы изучили возможную взаимосвязь полиморфных вариантов гена *ABCB1* с остаточной равновесной концентрацией ривароксабана и обнаружили, что $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана были статистически значимо выше у носителей генотипа ТТ по сравнению с генотипом GG (полиморфный вариант *rs2032582* гена *ABCB1*). Также носители T аллеля (как гомо-, так и гетерозиготные) имели статистически значимо более высокие $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана, по сравнению с пациентами с генотипом GG. В отношении генотипов по полиморфному варианту *rs1045642* гена *ABCB1* обнаружена сходная закономерность: у пациентов с генотипом ТТ $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана были статистически значимо выше, чем у пациентов с генотипом СТ. При объединении носителей гомозиготных и гетерозиготных носителей T аллеля в одну группу (пациенты с генотипами ТТ и СТ), оказалось, что у данной когорты больных $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана были статистически значимо выше, чем у носителей генотипа СС.

Д. А. Сычев и соавт. в своем исследовании также отметили повышение $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана у носителей генотипа ТТ и СТ, по сравнению с носителями генотипа СС полиморфного варианта *rs1045642* гена *ABCB1* [18]. По результатам исследования, статистически значимых различий в $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ у пациентов с генотипом СС по сравнению с генотипами СТ и ТТ гена *ABCB1* (*rs1045642*) не выявлено ($p>0,05$). Несмотря на отсутствие статистической значимости, наблюдалась тенденция к повышению $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ у пациентов с генотипом ТТ, по сравнению с генотипом СС.

Однако, Y. Wang и соавт. в своем исследовании не выявили статистически значимых различий $C_{min,ss}$ препарата у носителей генотипов ТТ, ТС и СС по полиморфному варианту *rs1045642* гена *ABCB1* [19]. Возможно, что имеющиеся различия в полученных нами результатах и результатах Y. Wang и соавт. обусловлены тем, что средняя СКФ в исследовании Y. Wang и соавт. была в пределах нормы и составляла $69,99 \pm 22,79$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, а мы включали в исследование только пациентов с ФП и ХБП со сниженной СКФ.

Мы также изучали взаимосвязь полиморфного варианта гена *rs1128503* гена *ABCB1* с *Cmin,ss* ривароксабана, однако не обнаружили статистически значимых различий в ее значениях у пациентами с генотипами ТТ, СТ и СС.

J. Nakagawa и соавт. в своем исследовании не отметили статистически значимой связи между *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана и носительством генотипов различных полиморфизмов [16]. Проводился анализ *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана у пациентов с различными генотипами по полиморфным вариантам генов *CYP3A5*3*, *CYP2J2*7*, *ABCG2c.421C>A*, *ABCB1c.1236C>T(rs1128503)*, *ABCB1c.2677G>A/T(rs2032582)*, *ABCB1c.3435C(rs1045642)*. Однако стоит отметить, что, во-первых, в исследование были включены только пациенты азиатской расы, во-вторых, количество пациентов, включенных в исследование, составляло всего 86 человек.

В цитируемом выше исследовании Y. Wang и соавт. также изучена *Cmin,ss* ривароксабана у пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту *rs1128503* гена *ABCB1* [19]. При сравнении *Cmin,ss* ривароксабана у пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту *rs1128503* были выявлены статистически значимые различия между пациентами с генотипом ТТ и больными с генотипом СС ($p=0,0421$). В то же время *Cmin,ss* ривароксабана у пациентов с генотипом ТТ и с генотипом СТ (*rs1128503*) статистически значимо не различалась ($p>0,05$), также не обнаружено статистически значимых различий в минимальной концентрации ривароксабана у пациентов с генотипами СТ и СС (*rs1128503*).

В отличие от нашего исследования, в исследовании Y. Wang и соавт. [19] не проводился расчет *Cmin,ss/D* ривароксабана. Также стоит отметить большее число пациентов среди генотипов полиморфизмов в исследовании Y. Wang: по полиморфному варианту *rs1128503* гена *ABCB1* с носительствами генотипов ТТ, СТ и СС составило 41,94%, 40,65% и 17,42%, соответственно, а по полиморфному варианту *rs1045642* гена *ABCB1* с генотипами ТТ, СТ и СС – 14,19%, 45,16%, 40,65% [19]. В нашем исследовании количество пациентов с генотипами ТТ, СТ и СС по полиморфному варианту *rs1045642* гена *ABCB1* составило 21,1%, 50,4%, 28,4%, соответственно, и с генотипами ТТ, СТ и СС по полиморфному варианту *rs1128503* гена *ABCB1* – 25,2%, 48,7%, 21,9%, соответственно).

T. Wu и соавт. проводили исследование *Cmin,ss/D* ривароксабана у пациентов с различными генотипами *ABCB1* (*rs1045642*, *rs1128503*, *rs4148738* и *rs4728709*), *CYP3A4* (*rs2242480* и *rs4646437*), *CYP3A5* (*rs776746*) и *ABCG2* (*rs2231137* и *rs2231142*) [27]. Авторы не выявили статистически значимых взаимосвязей между носительством

полиморфных вариантов *rs1045642* и *rs1128503* гена *ABCB1*), *rs2242480* и *rs4646437* гена *CYP3A4*), *rs776746* гена *CYP3A5*, *rs2231137* и *rs2231142* гена *ABCG2* с *Cmin,ss* ривароксабана ($p>0,05$). Однако, следует отметить, что, несмотря на отсутствие значимых различий, медиана *Cmin,ss/D* у носителей мутантного аллеля (гомо- и гетерозиготы) была выше, чем у гомозиготных носителей дикого генотипа [20]. Кроме того, в этом исследовании средние значения клиренса креатинина составляли $77,3\pm 23,4$ мл/мин, тогда как мы изучали подобную взаимосвязь у пациентов с ФП в сочетании с ХБП СЗ-4.

Несколько противоречивые результаты проведенных исследований можно объяснить несколькими фактами. Во-первых, имеют место различия в количестве пациентов, включенных в исследования, а также в количестве пациентов с различными генотипами по полиморфизмам генов. Во вторых, во многих исследованиях не описана сопутствующая медикаментозная терапия, которая, в свою очередь также может влиять на метаболизм препарата. Наконец, в нашем исследовании не оценивалась активность белка резистентности рака молочной железы (BCRP), который также ответственен за активную секрецию ривароксабана в почках, и как показали проведенные исследования, может компенсировать нарушение работы Р-гликопротеина [21, 22].

В работе Д. А. Сычева и соавт. было показано, что пиковая и остаточная равновесная концентрации ривароксабана зависят от активности изофермента *CYP3A4* [23]. Кроме того, известно, что существует ряд мутаций *CYP3A4*, которые снижают его активность, например *CYP3A4*22/rs35599367* [24] или *CYP3A4*17/rs4987161* [25].

Согласно результатам нашего исследования не было обнаружено статистической взаимосвязи между *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана и носительством генотипов СС и СТ по полиморфному варианту *rs35599367* гена *CYP3A4*. Также не было выявлено взаимосвязи между *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана и носительством генотипов АГ и ГГ *rs776746* гена *CYP3A5*. Наиболее вероятно, это связано с тем, что в нашем исследовании отсутствовали пациенты с генотипом АА по полиморфному варианту *rs776746* гена *CYP3A5* и с генотипом ТТ по полиморфному варианту *rs35599367* гена *CYP3A4*, а количество гетерозиготных носителей аллеля А (генотип АГ) по полиморфному варианту *rs776746* гена *CYP3A5* составляло всего 15,4%, количество гетерозиготных носителей аллеля Т (генотип СТ) по полиморфному варианту *rs776746* гена *CYP3A5* – 7,4%.

В исследовании Д. А. Сычева и соавт. у 78 пациентов, перенесших эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов, получающих ривароксабан для профилактики тромбоэмболических осложнений, проводился анализ пиковой концентрации ривароксабана в группах пациентов с полиморфными вариантами *rs1045642*, *rs4148738*

гена *ABCB1*, *rs35599367* гена *CYP3A4* и *rs776746* гена *CYP3A5* [33]. Статистически значимой разницы в *Cmax,ss* ривароксабана между пациентами с генотипами *CC* и *CT* по полиморфному варианту *rs35599367* гена *CYP3A4* не наблюдалось ($p>0,05$). Также не отмечено статистически значимой связи между носителями генотипа *AG* и *GG* *rs776746* гена *CYP3A5* ($p>0,05$).

В 2022 г. Д. А. Сычев и соавт. опубликовали результаты исследования *Cmin,ss* ривароксабана. Не было выявлено статистически значимой разницы в *Cmin,ss* среди пациентов с перечисленными генотипами по полиморфным вариантам *rs776746* гена *CYP3A5* и *rs35599367* гена *CYP3A4*, что совпадает с нашими данными [26].

Аналогичные результаты получены и в ранее цитируемом исследовании Т. Wu и соавт.: не обнаружено статистически значимой связи между *Cmin,ss* ривароксабана и различными генотипами по полиморфным вариантам *rs776746* гена *CYP3A5* и *rs35599367* гена *CYP3A4* [20]. J. Nakagawa и соавт. также не выявили связи между *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана и носительством различных полиморфных вариантов *CYP3A5*3* (*rs776746*) [16].

Таким образом, в вышеперечисленных исследованиях, также как и в нашем исследовании, не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между концентрацией препарата и носительством различных генотипов по полиморфным вариантам *rs776746* гена *CYP3A5* и *rs35599367* гена *CYP3A4*.

Однако в 2023 г. X. Li и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором проведено генотипирование пациентов с неклапанной формой ФП по полиморфным вариантам гена *CYP3A4* (*rs2242480*, *rs2246709*, *rs3735451* и *rs4646440*) и *rs776746* гена *CYP3A5* [28]. У носителей генотипов *TT* и *CT* *Cmin,ss* ривароксабана была статистически значимо выше по сравнению с таковой у носителей генотипа *CC* ($p=0,005$). Необходимо отметить, что в исследовании X. Li и соавт. присутствовали носители всех трех генотипов, а в нашем исследовании пациенты с генотипом *CC* отсутствовали.

Согласно результатам нашего исследования, при оценке *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана не было выявлено статистически значимой разницы между генотипами *CC* и *CA* по полиморфному варианту *-76G>T* (*rs890293*) гена *CYP2J2*. J. Nakagawa и соавт. также не выявили статистически значимой связи между *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана и носительством различных полиморфных вариантов гена *CYP2J2*7* (*rs776746*) [16].

Отсутствие статистически значимой взаимосвязи между *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* и носительством генотипов полиморфизмов генов, отвечающих за фермента цитохрома P-450 можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, в подавляющее большинство исследований было включено малое количество пациентов. Во-вторых, только две трети ривароксабана

метаболизируется в печени посредством изоферментов цитохрома P-450, при этом каждый изофермент ответственен лишь за часть метаболизма препарата (*CYP3A4/5* – 18%, *CYP2J2* – 14%) [10]. Можно предположить, что при нарушении работы одного фермента, другие ферменты смогут компенсировать его работу. Кроме того, P-гликопротеины BCRP выводят ривароксабан путем активной секреции, независимо от работы изоферментов цитохрома P-450.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений: относительно небольшая выборка пациентов, анализ только минимальной концентрации ривароксабана без исследования его пиковой концентрации, ограниченное число исследуемых генов и их полиморфных вариантов, отсутствие среди включенных пациентов носителей определенных генотипов. Также в нашем исследовании были исследованы только по одному полиморфному варианту генов *CYP3A4/5* и *CYP2J2*, не были изучены полиморфные варианты *rs2242480*, *rs2246709*, *rs3735451* гена *CYP3A4*, *rs7515289* и *rs11572325* гена *CYP2J2*, хотя имеются данные о влиянии данных вариантов на концентрацию ривароксабана [29].

Тем не менее полученные нами результаты дают основу будущих исследований, в которых должны принимать участие пациенты-носители всех трех генотипов генов, кодирующих ферменты цитохрома P-450 (*CYP3A4/5*, *CYP2J2*). Кроме того, поскольку за активную секрецию ривароксабана в почках отвечает не только P-гликопротеин, но и ABCG, необходимо изучить влияние полиморфных вариантов гена, кодирующего BCRP, на фармакокинетические параметры препарата. Также представляется целесообразным изучение влияния полиморфных вариантов перечисленных выше генов, не только на минимальную концентрацию ривароксабана, но также на его пиковую концентрацию в плазме крови.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между минимальной концентрацией ривароксабана и носительством определенного генотипа по двум полиморфным вариантам гена *ABCB1* у пациентов с ФП в сочетании с ХБП *S3* и *S4*. Хотя наше исследование имеет ряд ограничений, полученные нами результаты свидетельствуют о влиянии носительства определенных генотипов на минимальную концентрацию препарата, и, следовательно, на риск кровотечений, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований, посвященных данной проблеме.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке грантом РФФИ № 22-15-00251 "Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода".

Funding. The study was performed with the support of Russian Science Foundation, project no. 22-15-00251 "Personalized use of direct oral anticoagulants based on the pharmacogenomic approach".

References / Литература

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):139-596. DOI:10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35. DOI:10.1056/NEJMoa1105594.
3. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594 (In Russ.) [Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
6. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-352. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026.
7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598.
8. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-2510. DOI:10.1056/NEJMc1100734.
9. Eikelboom J, Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *Am J Med*. 2016;129(11S):S33-S40. DOI:10.1016/j.amjmed.2016.06.003.
10. Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(1):1-16. DOI:10.1007/s40262-013-0100-7.
11. Grymonprez M, Vanspranghe K, Capiu A, et al. Impact of P-glycoprotein and/or CYP3A4-interacting drugs on effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(7):3039-3051. DOI:10.1111/bcp.15265.
12. Harder S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb J*. 2014;12:22. DOI:10.1186/1477-9560-12-22.
13. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001;27(4):383-391. DOI:10.1038/86882.
14. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban inter individual variability. *Thromb Res*. 2016;145:24-26. DOI:10.1016/j.thromres.2016.07.005.
15. Cosmi B, Salomone L, Cini M, et al. Observational study of the inter-individual variability of the plasma concentrations of direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) and the effect of rs4148738 polymorphism of ABCB1. *J Cardiol Ther*. 2019;7(8):8-14. DOI:10.12970/2311-052X.2019.07.02.
16. Nakagawa J, Kinjo T, Iizuka M, et al. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021;128(2):297-304. DOI:10.12970/2311-052X.2019.07.02.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.73.
18. Sychev D, Ostroumova O, Cherniaeva M, et al. The Influence of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Aged 80 Years and Older with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(5):469-480. DOI:10.1007/s40292-022-00536-3.
19. Wang Y, Chen M, Chen H, Wang F. Influence of ABCB1 Gene Polymorphism on Rivaroxaban Blood Concentration and Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Front Pharmacol*. 2021;12:639854. DOI:10.3389/fphar.2021.639854.
20. Wu T, Wu S, Li L, et al. The impact of ABCB1, CYP3A4/5 and ABCG2 gene polymorphisms on rivaroxaban trough concentrations and bleeding events in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Hum Genomics*. 2023;17(1):59. DOI:10.1186/s40246-023-00506-3.
21. Gong IY, Mansell SE, Kim RB. Absence of both MDR1 (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) transporters significantly alters rivaroxaban disposition and central nervous system entry. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013;112(3):164-70. DOI:10.1111/bcpt.12005.
22. Krishnamurthy P, Schuetz JD. Role of ABCG2/BCRP in biology and medicine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006;46:381-410. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141238.
23. Sychev DA, Vardanyan A, Rozhkov A, et al. CYP3A Activity and Rivaroxaban Serum Concentrations in Russian Patients with Deep Vein Thrombosis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018;22(1):51-54. DOI:10.1089/gtmb.2017.0152.
24. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(1):308-11. DOI:10.1093/nar/29.1.308.
25. Dai D, Tang J, Rose R, et al. Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299(3):825-31.
26. Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(5):413-420. DOI:10.1007/s40292-019-00342-4.
27. Sychev DA, Sokolov AV, Reshetko OV, et al. Influence of ABCB1, CYP3A5 and CYP3A4 gene polymorphisms on prothrombin time and the residual equilibrium concentration of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice. *Pharmacogenet Genomics*. 2022;32(9):301-307. DOI:10.1097/FPC.0000000000000483.
28. Li X, Gu Z, Wang Z, et al. Mutant CYP3A4/5 Correlated with Clinical Outcomes by Affecting Rivaroxaban Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023. DOI:10.1007/s10557-023-07495-4.
29. Šimičević L, Slišković AM, Kirhmajer MV, et al. Risk Factors for Rivaroxaban-Related Bleeding Events-Possible Role of Pharmacogenetics: Case Series. *Pharmacy (Basel)*. 2023;11(1):29. DOI:10.3390/pharmacy11010029.

Сведения об Авторax / About the Authors

Шаталова Наталья Андреевна [Natalya A. Shatalova]
ORCID 0000-0001-6823-6077

Сычев Дмитрий Алексеевич [Dmitriy A. Sychev]
eLibrary SPIN4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680

Мирзаев Карин Бадавиевич [Karim B. Mirzaev]
ORCID 0000-0002-9307-4994

Кочетков Алексей Иванович [Alexey I. Kochetkov]
eLibrary SPIN 9212-6010, ORCID 0000-0001-5801-3742

Эбзеева Елизавета Юрьевна [Elizaveta Yu. Ebzeeva]
ORCID 0000-0001-6573-4169

Дашабылова Виктория Баторовна [Victoria B. Dashabylova]
ORCID 0000-0002-8926-6731

Бочков Павел Олегович [Pavel O. Bochkov]
ORCID 0000-0001-8555-5969

Тучкова Светлана Николаевна [Svetlana N. Tuchkova]
ORCID0009-0001-2744-2752

Глаголев Сергей Владимирович [Sergey V. Glagolev]
ORCID 0009-0008-9053-6779