

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

<sup>2</sup> Госпиталь для ветеранов войн № 2

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт молекулярной медицины и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

# Взаимосвязь полиморфных вариантов гена ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503) и гена CYP3A5 (rs776746) с развитием геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек на фоне приема апиксабана

С.В. Батюкина<sup>1</sup>, М.С. Черняева, к.м.н.<sup>2</sup>, К.Б. Мирзаев, д.м.н.<sup>3</sup>,  
Ш.П. Абдуллаев, к.б.н.<sup>3</sup>, Ж.А. Созаева<sup>3</sup>, П.О. Бочков, к.б.н.<sup>3</sup>,  
О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Д.А. Сычев, д.м.н., проф., академик РАН<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Батюкина, batyukina.svetlana@yandex.ru

Для цитирования: Батюкина С.В., Черняева М.С., Мирзаев К.Б. и др. Взаимосвязь полиморфных вариантов гена ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503) и гена CYP3A5 (rs776746) с развитием геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек на фоне приема апиксабана. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (40): 8–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-40-8-15

Одной из возможных причин повышенного риска развития кровотечений на фоне приема апиксабана может быть наличие полиморфных вариантов генов, участвующих в его метаболизме.

**Цель** – изучить влияние полиморфных вариантов генов ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503) и CYP3A5 (rs776746) на развитие кровотечений и уровни остаточной равновесной концентрации ( $C_{min,ss}/D$ ) апиксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) стадий С3–С4.

**Материал и методы.** Обследовано 67 пациентов с ФП и ХБП, получавших апиксабан в дозе 5 или 2,5 мг два раза в сутки (средний возраст 84 [75; 91] года). Ретроспективно были оценены геморрагические осложнения, измерена  $C_{min,ss}/D$  апиксабана в плазме крови и проведен фармакогенетический анализ.

**Результаты.** У пациентов с гетерозиготным аллелем AG гена CYP3A5 (rs776746) кровотечения на фоне терапии апиксабаном отмечались чаще, чем у пациентов с гомозиготным аллелем, – 83,3 и 47,3% случаев соответственно ( $p = 0,023$ ). Кроме того, у пациентов с аллелем AG гена CYP3A5 (rs776746) по сравнению с пациентами с аллелем GG гена CYP3A5 (rs776746) была несколько выше  $C_{min,ss}/D$  апиксабана в плазме крови – 31,95 [15,2; 35,8] и 20,95 [13,2; 34,3] нг/мл соответственно ( $p = 0,368$ ).

Статистически значимых отличий в количестве кровотечений и в  $C_{min,ss}/D$  апиксабана в плазме крови у обследованных пациентов в зависимости от наличия полиморфных вариантов гена ABCB1 (rs2032582, rs1045642 и rs1128503) не обнаружено.

**Вывод.** У пациентов с ФП и ХБП с гетерозиготным аллелем AG гена CYP3A5 (rs776746) количество кровотечений на фоне приема апиксабана выше.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, нежелательные лекарственные реакции, кровотечения, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан, фармакокинетика, фармакогенетика



## Введение

Для профилактики тромбоэмболических осложнений пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) показана антикоагулянтная терапия. Предпочтение отдается прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК) [1].

Несмотря на то что риск геморрагических осложнений на фоне применения ПОАК ниже, чем при использовании альтернативных схем антикоагулянтной терапии [2], проблема безопасности ПОАК остается актуальной, особенно у пациентов с сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП). Согласно статистическим данным, около 50% пациентов с ФП имеют почечную недостаточность какой-либо степени [3], и риск кровотечений на фоне приема оральных антикоагулянтов увеличивается с нарастанием тяжести ХБП [4].

Метаболизм апиксабана по сравнению с другими ПОАК в меньшей степени затрагивает почки: его почечный клиренс в среднем составляет 27%, а большая его часть выводится через кишечник [5]. При этом степень снижения функции почек коррелирует с концентрацией апиксабана в крови [6].

Одним из наиболее перспективных направлений в отношении профилактики развития нежелательных реакций является фармакогенетика. Результаты ряда исследований демонстрируют влияние полиморфных вариантов различных генов на метаболизм ПОАК [7–9]. Например, в исследовании Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) [10, 11] выявлена ассоциация между наличием полиморфных вариантов генов ABCB1 и CES1 и концентрацией дабигатрана в плазме, а также связь одного полиморфного варианта гена CES1 с риском развития кровотечения. В одной из публикаций описан клинический случай, в котором наличие у пациента гомозиготных вариантных аллелей гена ABCB1 и, возможно, изменение активности фермента CYP3A4/5 привело к снижению элиминации ривароксабана и, как следствие, стало причиной кровотечения [8]. Однако существуют исследования, в которых влияние генетических факторов на риск развития кровотечений на фоне терапии ПОАК не подтверждено [12–14]. Поэтому вопрос о взаимосвязи полиморфизмов генов и фармакокинетики ПОАК остается открытым, что диктует необходимость продолжения изучения данного вопроса.

Цель настоящего исследования состояла в оценке влияния полиморфных вариантов гена ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503) и гена CYP3A5 (rs776746) на  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана в крови и развитие геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной ФП в сочетании с ХБП.

## Материал и методы

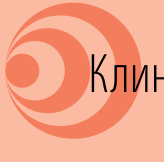
Протокол исследования рассмотрен и одобрен этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 16 от 25 ноября 2020 г.).

Дизайн исследования: поперечное (одномоментное) исследование с ретроспективной оценкой геморрагических осложнений.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет с неклапанной ФП в сочетании с ХБП стадий С3а, С3б, С4, принимавшие апиксабан. По формуле СКД-EPI на основании уровня креатинина оценивали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Стадия ХБП устанавливалась в зависимости от СКФ: С3а (45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), С3б (30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), С4 (15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [15]. Пациенты принимали апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки или при наличии двух или более из следующих характеристик: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л) – в дозе 2,5 мг два раза в сутки [16].

Критерии невключения в исследование:

- возраст  $< 18$  лет;
- беременность;
- лактация;
- наличие протезированных клапанов или митрального стеноза средней/тяжелой степени;
- СКФ  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по СКД-EPI;
- клиренс креатинина (КК) по формуле Кокрофта – Голта  $< 15$  мл/мин;
- обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем);
- клинически значимое активное кровотечение на момент включения в исследование;
- хирургические операции высокого риска;
- травмы головного и спинного мозга;
- переломы в течение предыдущих трех месяцев;
- постоянный прием антиагрегантных препаратов;
- обильное кровотечение любой локализации;
- состояние после перенесенного геморрагического инсульта (или ишемического инсульта с геморрагической трансформацией) в течение последних 12 месяцев;
- внутричерепное кровотечение в анамнезе;
- стадия обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки;
- анемия (Hb  $< 100$  г/л) или тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9$ /л) любой этиологии;
- известные артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза);
- системные заболевания соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.) по данным анамнеза;
- заболевания крови, влияющие на гемостаз;
- онкологические заболевания (анамнестические данные);
- выраженная печеночная недостаточность (классы В и С по шкале Чайлда – Пью) или почечная недостаточность (КК  $< 15$  мл/мин);
- тяжелые психические расстройства;
- длительный прием препаратов с доказанным нефротоксическим действием (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, цитостатики и др.);



**Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование**

Показатель	Пациенты, включенные в исследование (n = 67)
Средний возраст, лет, Ме [C25; C75]	84 [75; 91]
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	41 (61,2) / 26 (38,8)
ХБП стадии С3а, абс. (%)	31 (46,3)
ХБП стадии С3б, абс. (%)	20 (29,9)
ХБП стадии С4, абс. (%)	16 (23,9)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	36 (53,7)
Постоянная форма ФП, абс. (%)	25 (37,3)
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	5 (7,5)
CHA(2)DS(2)-VASc, балл, Ме [C25; C75]	5 [4; 6]
HAS-BLED, балл, Ме [C25; C75]	3 [2; 3]
Высокий риск кровотечений (≥ 3 балла по шкале HAS-BLED), абс. (%)	34 (50,7)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Ме [C25; C75]	27,9 [24,8; 32,04]
САД, мм рт. ст., Ме [C25; C75]	130 [126; 140]
ДАД, мм рт. ст., Ме [C25; C75]	80 [70; 80]
ЧСС, уд./мин., Ме [C25; C75]	78 [70; 84]
Креатинин, ммоль/л, Ме [C25; C75]	119 [97,8; 149]
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Ме [C25; C75]	43 [31; 49]
Гемоглобин, г/л, Ме [C25; C75]	117 [105; 131,5]
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л, Ме [C25; C75]	209 [168,5; 246,5]
Артериальная гипертензия, абс. (%)	65 (97)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	24 (35,8)
ИБС: стенокардия, абс. (%)	39 (58,2)
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	8 (11,9)
ХСН ФК I-III NYHA, абс. (%)	58 (86,6)
ХСН ФК I NYHA, абс. (%)	3 (4,5)
ХСН ФК II NYHA, абс. (%)	46 (68,7)
ХСН ФК III NYHA, абс. (%)	9 (13,4)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, абс. (%)	21 (31,3)
Заболевания периферических артерий, абс. (%)	11 (16,4)
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК, абс. (%)	10 (14,9)
ДГПЖ, абс. (%)	12 (17,9)
Анемия, абс. (%)	31 (46)
Сахарный диабет, абс. (%)	23 (34,3)
Доза аписабана:	
■ 2,5 мг 2 раза/сут, абс. (%)	35 (52,2)
■ 5 мг 2 раза/сут, абс. (%)	32 (47,8)

Примечание. САД – систолическое артериальное давление. ДАД – диастолическое артериальное давление. ЧСС – частота сердечных сокращений. ИБС – ишемическая болезнь сердца. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. ФК – функциональный класс. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов). ДПК – двенадцатиперстная кишка. ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Ме – медиана.

**Таблица 2. Сопутствующая фармакотерапия у обследованных пациентов**

Показатель	Пациенты, включенные в исследование (n = 67)
Бета-адреноблокаторы, абс. (%)	53 (79,1)
Диуретики, абс. (%)	50 (74,6)
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, абс. (%)	54 (80,6)
Блокаторы кальциевых каналов, абс. (%)	15 (22,4)
Статины, абс. (%)	37 (55,2)
Антиагрегантная терапия, абс. (%)	2 (2,98)
Ацетилсалициловая кислота, абс. (%)	2 (2,98)
Клопидогрел, абс. (%)	1 (1,5)
Сахароснижающие препараты, абс. (%)	19 (28,4)
Ингибиторы протонной помпы, абс. (%)	19 (28,4)
Среднее количество одновременно назначенных лекарственных средств, Ме [C25; C75]	9 [7; 10]
5 и более одновременно назначенных препаратов, абс. (%)	63 (94,1)
10 и более одновременно назначенных препаратов, абс. (%)	27 (40,3)

- отказ предоставить информированное согласие;
  - ожидаемая низкая приверженность лечению;
  - ожидаемая продолжительность жизни менее двух лет.
- Геморрагические осложнения (за весь период приема аписабана, но не более 12 месяцев) оценивали с использованием специального опросника по кровотечениям [17].

Для фармакокинетического тестирования осуществляли забор крови в вакуумные пробирки с литий-гепарином Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co.Ltd, Китай) емкостью 6 мл через 13–15 часов после последнего приема аписабана. Материал хранили при температуре -28 °С до момента проведения тестирования. С помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200, совмещенного с масс-спектрометром Agilent 6410, определяли  $C_{min,ss}$ . Поскольку суточная доза аписабана была различной (5 или 10 мг в сутки),  $C_{min,ss}$  аписабана корректировали относительно суточной дозы лекарственного средства ( $C_{min,ss}/D$ ).

Для фармакогенетического исследования выполняли забор 4 мл крови в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с К3 ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Материал хранили при температуре -28 °С до момента проведения тестирования. Используя ДНК-амплификатор CFX96 Touch Real Time System с помощью наборов SNP-Скрин, анализировали полиморфизм rs2032582, rs1045642, rs1128503 гена ABCB1 и полиморфизм rs776746 гена CYP3A5.

Генотипирование проводили в Научно-исследовательском институте молекулярной и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. В исследование было включено 67 пациентов с ФП в сочетании с ХБП стадий С3а–С4 (26 (38,8%) мужчин, 41 (61,2%) женщина в возрасте от 58 до 96 лет, средний возраст 84 [75; 91] года), находившихся на терапии аписабаном и проходивших стационарное лечение в многопрофильном стационаре г. Москвы с 20 мая по 20 ноября 2021 г. (табл. 1).



Из сопутствующих заболеваний пациенты чаще всего страдали артериальной гипертензией (АГ) (97%) и имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН) (86,6%).

Анализ лекарственной терапии показал, что подавляющее большинство пациентов (94,1%) получали пять и более лекарственных средств одновременно (табл. 2). Из сопутствующей терапии большинство пациентов (80,6%) принимали препараты из группы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Антиагрегантная терапия была назначена 2 (2,98%) пациентам. Один из них получал комбинацию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела (табл. 2).

Статистическую обработку данных выполняли на основании программного пакета SPSS Statistics 23.0. Нормальность распределения полученных параметров оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Описание выборки для ненормально распределенных параметров проводили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей (С25 и С75), для нормально распределенных параметров – путем определения среднего значения (mean, M) со стандартным отклонением (standart deviation, SD). Категориальные переменные оценивали с помощью точного критерия Фишера, непараметрические показатели – критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми показатели считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При изучении полиморфизма rs2032582 гена ABCB1 распределение по генотипам оказалось следующим: 25 (37,3%) пациентов с диким генотипом GG, 30 (44,8%) пациентов с гетерозиготным генотипом GT и 12 (17,9%) пациентов с генотипом TT. При изучении полиморфизма rs1045642 гена ABCB1 распределение по генотипам выглядело так: 17 (25,4%) пациентов с диким генотипом CC, 37 (55,2%) пациентов с гетерозиготным генотипом CT и 13 (19,4%) пациентов с генотипом TT. При оценке полиморфизма rs1128503 гена ABCB1 распределение по генотипам было следующим: 23 (34,3%) пациента с диким генотипом CC, 33 (49,3%) пациента с гетерозиготным генотипом CT и 11 (16,4%) пациентов с генотипом TT. Распределение всех генотипов соответствовало принципу равновесия Харди – Вайнберга. Распределение генотипов полиморфных вариантов rs2032582, rs1045642 и rs1128503 гена ABCB1 представлено в табл. 3.

При сравнении генотипов полиморфных вариантов rs2032582, rs1045642 и rs1128503 гена ABCB1 различий в отношении  $C_{min,ss}/D$  апиксабана и количества кровотечений не установлено (табл. 4).

При исследовании полиморфизма rs776746 гена CYP3A5 генотипы распределились так: 55 (82,1%) – гомозиготы с генотипом GG и 12 (17,9%) – гетерозиготы с генотипом AG. Распределение этих генотипов соответствовало принципу равновесия Харди – Вайнберга (табл. 5).

Таблица 3. Распределение генотипов полиморфизма rs2032582, rs1045642 и rs1128503 гена ABCB1

Генотип	Количество пациентов, абс.	Частота, %	Равновесие Харди – Вайнберга	
			$\chi^2$	p value
<b>rs2032582 гена ABCB1</b>				
GG	25	37,3	0,258	0,879
GT	30	44,8		
TT	12	17,9		
<b>rs1045642 гена ABCB1</b>				
CC	17	25,4	0,962	0,618
CT	37	55,2		
TT	13	19,4		
<b>rs1128503 гена ABCB1</b>				
CC	23	34,3	0,02	1,00
CT	33	49,3		
TT	11	16,4		

Таблица 4. Полиморфные варианты (rs2032582, rs1045642 и rs1128503) гена ABCB1,  $C_{min,ss}/D$  апиксабана и наличие кровотечений у обследованных пациентов (n = 67)

Генотип	$C_{min,ss}$ апиксабана, нг/мл, Me [C25; C75]	$C_{min,ss}/D$ апиксабана, нг/мл/кг, Me [C25; C75]	Количество пациентов с кровотечением на фоне приема апиксабана, абс. (%)
<b>rs2032582 гена ABCB1</b>			
GG	150,8 [112,2; 193,95]	27,98 [13,7; 36,5]	14 (56)
GT	165,7 [90,97; 229,6]	20,5 [14,5; 31,1]	14 (46,7)
TT	160,9 [82,2; 317,4]	23,8 [9,7; 34,3]	8 (66,7)
Значимость различий, p	p1 = 0,839 p2 = 0,835 p3 = 0,670	p1 = 0,272 p2 = 0,451 p3 = 0,923	p1 = 0,491 p2 = 0,794 p3 = 0,241
<b>rs1045642 гена ABCB1</b>			
CC	150,7 [96,5; 237,1]	26,7 [12,9; 35,1]	10 (58,8)
CT	174,8 [118,95; 218,9]	23,4 [17,1; 35,6]	19 (51,4)
TT	91,3 [48,95; 313,8]	17,2 [6,2; 31,95]	7 (53,8)
Значимость различий, p	p4 = 0,641 p5 = 0,363 p6 = 0,274	p4 = 0,955 p5 = 0,229 p6 = 0,147	p4 = 0,609 p5 = 0,785 p6 = 0,877
<b>rs1128503 гена ABCB1</b>			
CC, n = 23	139,9 [94,8; 185,3]	26,7 [12,5; 35,9]	13 (56,5)
CT, n = 33	175,8 [92,99; 229,6]	20,5 [14,5; 31,1]	13 (43,3)
TT, n = 11	144,7 [86,1; 319,2]	26,7 [14,5; 35,2]	7 (63,6)
Значимость различий, p	p7 = 0,518 p8 = 0,637 p9 = 0,783	p7 = 0,419 p8 = 0,885 p9 = 0,571	p7 = 0,341 p8 = 0,983 p9 = 0,249

Примечание. p1 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs2032582). p2 – различия между генотипами GG и TT гена ABCB1 (rs2032582). p3 – различия между генотипами GT и TT гена ABCB1 (rs2032582). p4 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs1045642). p5 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs1045642). p6 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs1045642). p7 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs1128503). p8 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs1128503). p9 – различия между генотипами GG и GT гена ABCB1 (rs1128503).

Таблица 5. Распределение генотипов полиморфизма rs776746 гена CYP3A5

Генотип	Количество пациентов, абс.	Частота, %	Равновесие Харди – Вайнберга	
			$\chi^2$	p value
GG	55	82,1	0,109	0,741
AG	12	17,9		

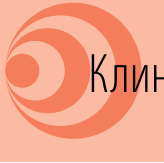


Таблица 6. Влияние полиморфизма rs776746 гена CYP3A5 на фармакокинетику апиксабана и развитие кровотечений

Показатель	Аллели		p (AG – GG)
	GG (n = 55)	AG (n = 12)	
C <sub>min,ss</sub> апиксабана, нг/мл, Ме [C25; C75]	150,8 [94,8; 209,5]	168,8 [100,8; 297,8]	0,472
C <sub>min,ss</sub> /D апиксабана, нг/мл/мг, Ме [C25; C75]	20,95 [13,2; 34,3]	31,95 [15,2; 35,8]	0,368
Кровотечение на фоне приема апиксабана, абс. (%)	26 (47,3)	10 (83,3)	0,023*

\* Различия между группами статистически значимы.

При сравнении данных групп обнаружено, что среди носителей гетерозиготного аллеля AG кровотечения на фоне терапии апиксабаном имели место в 83,3% случаев, тогда как у носителей гомозиготного аллеля GG – в 47,3% (различия статистически значимы: p = 0,023). У носителей гетерозиготного аллеля AG средние значения C<sub>min,ss</sub>/D также были выше апиксабана, но различие не достигло статистической значимости (p = 0,368) (табл. 6).

При сравнении клинических параметров в группах с генотипами GG и AG гена CYP3A5 (rs776746) у пациентов с генотипом GG зафиксирована более высокая частота сердечных сокращений, чем у пациентов с генотипом AG (p = 0,012). По всем другим анализируемым параметрам статистически значимых различий между группами не зарегистрировано (табл. 7).

### Обсуждение

Возрастающая частота назначения апиксабана для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП обусловлена более высокой безопасностью препарата по сравнению с другими ПОАК [18]. Апиксабан является прямым пероральным обратимым и высокоселективным ингибитором фактора Ха [19, 20]. Ингибируя фактор Ха, апиксабан снижает образование тромбина и тромбов. Препарат не оказывает прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но косвенно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином [21].

Апиксабан преимущественно метаболизируется изоферментами CYP3A4/5 при незначительном участии изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [22].

В настоящее время наиболее изучена роль нефункционального варианта гена CYP3A5\*3 (rs776746, A>G), который характеризуется сниженной экспрессией данного фермента. Носители генотипа CYP3A5\*3/\*3 не экспрессируют его вовсе [23].

S. Ueshima и соавт. [24] установили, что генотип CYP3A5\*3 и функция почек являются потенциальными факторами, которые влияют на минимальные концентрации апиксабана. Минимальное отношение C/D апиксабана в плазме у пациентов с генотипами CYP3A5\*1/\*3 или \*3/\*3 статистически значимо

выше, чем у пациентов с генотипом CYP3A5\*1/\*1 (p < 0,05) [24].

В нашем исследовании при изучении полиморфных вариантов rs776746 гена CYP3A5 у пациентов с генотипом AG кровотечения в анамнезе встречались чаще, чем у пациентов с генотипом GG. Кроме того, у них отмечалась тенденция к повышению C<sub>min,ss</sub>/D апиксабана в плазме крови. Возможно, различие в результатах обусловлено разными этническими группами пациентов: в исследовании S. Ueshima и соавт. [24] принимали участие пациенты азиатского происхождения, что не позволяет экстраполировать полученные результаты на другие расовые и этнические группы.

Наряду с этим существует исследование, в котором взаимосвязь полиморфизма гена CYP3A5 (rs776746) с концентрацией апиксабана не подтверждена [13].

В метаболизме апиксабана участвует белок-переносчик Р-гликопротеин (P-gp) [25], который в свою очередь кодируется геном ABCB1 [26, 27]. Поэтому различные полиморфизмы гена ABCB1 могут влиять на метаболизм апиксабана. Однако в настоящее время в немногочисленных исследованиях, оценивающих потенциальное влияние полиморфных вариантов гена ABCB1 на фармакокинетику апиксабана, не удалось подтвердить взаимосвязь полиморфных вариантов данного гена и концентрации апиксабана в крови [7, 13, 24]. Так, в ряде исследований взаимосвязь между полиморфными вариантами rs1045642 и rs4148738 гена ABCB1 и концентрацией апиксабана не доказана [14, 28].

Результаты нашего исследования сопоставимы с данными литературы: влияние полиморфных вариантов (rs2032582, rs1045642, rs1128503) гена ABCB1 на фармакокинетику апиксабана, равно как и на частоту развития кровотечений, не подтверждено. Отсутствие связи между изученными генетическими полиморфизмами гена ABCB1 и фармакокинетикой апиксабана может быть обусловлено наличием у него нескольких путей метаболизма с участием различных ферментов.

На текущий момент исследований, оценивающих потенциальную связь генетических вариантов с клиническими конечными точками у пациентов, принимающих апиксабан, немного. Анализируя данные о генотипах трех финских биобанков, ученые выявили связь гаплотипа ABCB1 с.2482–2236G>A с более низким риском кровотечений [29]. В нашем исследовании связь между полиморфными вариантами (rs2032582, rs1045642, rs1128503) гена ABCB1 и количеством кровотечений не установлена, что, вероятно, обусловлено небольшим объемом выборки.

Настоящее исследование имеет несколько ограничений: небольшая выборка пациентов, один собранный образец крови для определения C<sub>min,ss</sub> апиксабана в плазме. Это не позволило нам оце-



нить влияние генетических факторов на пиковые концентрации аписабана в плазме. Кроме того, неоднозначные результаты исследования могут быть обусловлены отсутствием у пациентов крупных кровотечений в анамнезе. В результате не уда-

лось применить стратифицированный анализ, предусматривающий разделение кровотечений на малые и большие, как это было сделано в более крупных исследованиях с применением варфарина [30].

Таблица 7. Клинические параметры в зависимости от носительства полиморфизма rs776746 гена CYP3A5

Показатель	GG (n = 55)	AG (n = 12)	p (AG – GG)
Средний возраст, лет, Ме [C25; C75]	84 [75; 91]	86 [73,8; 90,8]	0,756
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	34 (61,8) / 21 (38,1)	7 / 5	0,822
ХБП стадии С3а, абс. (%)	26 (47,3)	5 (41,7)	0,724
ХБП стадии С3б, абс. (%)	16 (29,1)	4 (33,3)	0,771
ХБП стадии С4, абс. (%)	13 (23,6)	3 (25)	0,920
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	30 (54,5)	7 (58,3)	0,811
Постоянная форма ФП, абс. (%)	20 (36,4)	5 (41,7)	0,731
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	5 (9,1)	0	0,278
СНА(2)DS(2)-VAsC, балл, Ме [C25; C75]	5 [4; 6]	5 [4; 5,8]	0,334
HAS-BLED, балл, Ме [C25; C75]	3 [2; 3]	2 [2; 3]	0,806
Высокий риск кровотечений (≥ 3 балла по шкале HAS-BLED), абс. (%)	28 (50,9)	6 (50)	0,954
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Ме [C25; C75]	28,8 [25,6; 33,2]	25,2 [23,4; 29,5]	0,071
САД, мм рт. ст., Ме [C25; C75]	135 [129; 150]	130 [117,8; 137,5]	0,108
ДАД, мм рт. ст., Ме [C25; C75]	80 [70; 80]	80 [71,3; 80]	0,896
ЧСС, уд./мин, Ме [C25; C75]	78 [72; 88]	71 [63,8; 76,5]	0,012*
Креатинин, ммоль/л, Ме [C25; C75]	117 [97; 146,8]	125,5 [106; 173,5]	0,396
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Ме [C25; C75]	44 [31; 49]	41 [26,8; 46,8]	0,572
Гемоглобин, г/л, Ме [C25; C75]	116 [104; 132,5]	119 [105,8; 129,8]	0,826
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л, Ме [C25; C75]	204 [168,5; 268]	211,5 [174,8; 241,8]	0,748
Артериальная гипертензия, абс. (%)	54 (98,2)	11 (91,7)	0,791
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	20 (36,4)	4 (33,3)	0,843
ИБС: стенокардия, абс. (%)	32 (58,2)	7 (58,3)	0,992
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	6 (10,9)	2 (16,7)	0,577
ХСН ФК I–III NYHA, абс. (%)	47 (85,5)	11 (91,7)	0,567
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, абс. (%)	18 (32,7)	3 (25)	0,858
Заболевания периферических артерий, абс. (%)	9 (16,4)	2 (16,7)	0,980
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК, абс. (%)	10 (18,2)	0	0,248
ДГПЖ, абс. (%)	9 (42,9)	3 (25)	0,491
Анемия, абс. (%)	25 (45,5)	6 (50)	0,775
Сахарный диабет, абс. (%)	20 (36,4)	3 (25)	0,678
Доза аписабана:			
■ 2,5 мг 2 раза/сут, абс. (%)	30 (54,5)	5 (41,7)	0,418
■ 5 мг 2 раза/сут, абс. (%)	25 (45,5)	7 (58,3)	0,418
Среднее количество одновременно назначенных препаратов, Ме [C25; C75]	9 [7; 10]	8,5 [7; 11,5]	0,902
5 и более одновременно назначенных препаратов, абс. (%)	52 (94,5)	11 (91,7)	0,666
10 и более одновременно назначенных препаратов, абс. (%)	22 (40)	5 (41,7)	0,818

\* Различия между группами статистически значимы.

Примечание. САД – систолическое артериальное давление. ДАД – диастолическое артериальное давление. ЧСС – частота сердечных сокращений. ИБС – ишемическая болезнь сердца. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. ФК – функциональный класс. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов). ДПК – двенадцатиперстная кишка. ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы.



## Заключение

У обследованных нами пожилых пациентов с неклапанной ФП и ХБП стадий 3–4 выявлена связь полиморфного варианта rs776746 гена CYP3A5 с развитием кровотечений. Кровотечения преобладали у пациентов с гетерозиготным аллелем AG по сравнению с носителями гомозиготного аллеля GG. При этом влияние полиморфного варианта rs776746 гена CYP3A5 на  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана оставалось минимальным. Полиморфизм гена ABCB1 (rs2032582, rs1045642 и rs1128503) не влиял на  $C_{\min,ss}$  апиксабана и количество кровотечений.

Для определения роли фармакогенетических факторов в метаболизме апиксабана необходимы более масштабные исследования с участием различных этнических групп. ☞

## Финансирование.

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

## Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. Heart J. 2021; 42 (5): 373–498.
2. Gómez-Outes A., Lecumberri R., Suárez-Gea M.L., et al. Case fatality rates of recurrent thromboembolism and bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants for the initial and extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2015; 20 (5): 490–500.
3. Boriani G., Savelieva I., Dan G.A., et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making – a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. Europace. 2015; 17 (8): 1169–1196.
4. Arnson Y., Hoshen M., Berliner-Sendrey A., et al. Risk of stroke, bleeding, and death in patients with nonvalvular atrial fibrillation and chronic kidney disease. Cardiology. 2020; 145 (3): 178–186.
5. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий», 2020 // congress-med.ru/assets/files/2020/2020-gossijskie-rekomendaczii-po-fp.pdf.
6. Регистр лекарственных средств России. Аликсабан // www.rlsnet.ru/active-substance/apiksaban-3099.
7. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. Thromb. Res. 2016; 145: 24–26.
8. Lorenzini K., Daali Y., Fontana P., et al. Rivaroxaban-induced hemorrhage associated with ABCB1 genetic defect. Front. Pharmacol. 2016; 19 (7): 494.
9. Vandell A.G., Lee J., Shi M., et al. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure. Pharmacogenomics J. 2018; 18 (1): 153–159.
10. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63 (4): 321–328.
11. Paré G., Eriksson N., Lehr T., et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. Circulation. 2013; 127 (13): 1404–1412.
12. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. J. Thromb. Haemost. 2017; 15 (2): 273–283.
13. 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. Pharmgenomics Pers. Med. 2018; 22 (11): 43–49.
14. Roşian A.N., Roşian Ş.H., Kiss B., et al. Interindividual variability of apixaban plasma concentrations: influence of clinical and genetic factors in a real-life cohort of atrial fibrillation patients. Genes (Basel). 2020; 11 (4): 438.
15. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)» // cr.minzdrav.gov.ru/schema/469\_2.
16. Аликсабан: инструкция по применению // www.lsgeotar.ru/apixaban.html.
17. Bowman M., Mundell G., Grabell J., et al. Generation and validation of the condensed MCMDM-1VWD bleeding questionnaire for von Willebrand disease. J. Thromb. Haemost. 2008; 6 (12): 2062–2066.
18. Hill N.R., Sandler B., Bergrath E., et al. A systematic review of network meta-analyses and real-world evidence comparing apixaban and rivaroxaban in nonvalvular atrial fibrillation. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2020; 26: 1–10.
19. Luetzgen 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): 514–526.
20. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? Thromb. Haemost. 2007; 5 (1): 60–64.



21. Савинова А.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А. и др. Фармакокинетика и фармакогенетика аписабана. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16 (5): 852–860.
22. 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): 448–458.
23. Werk A.N., Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. Clin. Pharmacol. Ther. 2014; 96 (3): 340–348.
24. Ueshima S., Hira D., Fujii R., et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. Pharmacogenet. Genomics. 2017; 27 (9): 329–336.
25. Walenga J.M., Adiguzel C., Adigüzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. Int. J. Clin. Pr. 2010; 64: 956–967.
26. Zhou S.F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. Xenobiotica. 2008; 38 (7–8): 802–832.
27. Brambila-Tapia A.J. MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications. Rev. Invest. Clin. 2013; 65 (5): 445–454.
28. Roşian A.N., Iancu M., Trifa A.P., et al. An exploratory association analysis of ABCB1 rs1045642 and ABCB1 rs4148738 with non-major bleeding risk in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or apixaban. J. Pers. Med. 2020; 10 (3): 133.
29. Lähteenmäki J., Vuorinen A.L., Pajula J., et al. Pharmacogenetics of bleeding and thromboembolic events in direct oral anticoagulant users. Clin. Pharmacol. Ther. 2021; 110 (3): 768–776.
30. Sund R. Quality of the Finnish Hospital Discharge Register: a systematic review. Scand. J. Public Health. 2012; 40 (6): 505–515.

### Relationship Between Polymorphic Variants of the ABCB1 Gene (rs2032582, rs1045642, rs1128503) and the CYP3A5 Gene (rs776746) with the Development of Hemorrhagic Complications in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in a Combination with Chronic Kidney Disease in the Background of Apixaban

S.V. Batyukina<sup>1</sup>, M.S. Chernyaeva, PhD<sup>2</sup>, K.B. Mirzaev, PhD<sup>3</sup>, Sh.P. Abdullaev, PhD<sup>3</sup>, J.A. Sozaeva<sup>3</sup>, P.O. Bochkov, PhD<sup>3</sup>, O.D. Ostroumova, PhD, Prof.<sup>1</sup>, D.A. Sychev, PhD, Prof., Academician of RAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup> Hospital for War Veterans № 2

<sup>3</sup> Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Svetlana V. Batyukina, batyukina.svetlana@yandex.ru

*The presence of polymorphic variants of genes involved in its metabolism can be one of the possible causes of an increased risk of bleeding during apixaban administration.*

**The aim of this study** was to investigate the influence of polymorphic variants of ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503) and CYP3A5 (rs776746) genes on bleeding development and residual equilibrium concentration ( $C_{min,ss}/D$ ) levels of apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) and C3–C4 stage chronic kidney disease (CKD).

**Material and methods.** Sixty-seven patients with AF and CKD who received apixaban at a dose of 5 mg or 2.5 mg 2 times daily (mean age 84 [75; 91] years) were examined. Hemorrhagic complications were retrospectively evaluated,  $C_{min,ss}/D$  of apixaban in plasma was measured, and pharmacogenetic analysis was performed.

**Results.** Patients with heterozygous AG allele of CYP3A5 gene (rs776746) had more frequent occurrence of bleeding against the background of apixaban therapy than patients with homozygous GG allele: they were registered in 83.3% of patients with heterozygous AG allele of CYP3A5 gene (rs776746) and in 47.3% of patients with homozygous GG allele of CYP3A5 gene ( $p = 0,023$ ). Also, patients with the AG allele of the CYP3A5 gene (rs776746) had slightly higher  $C_{min,ss}/D$  of apixaban in plasma (31.95 [15.2; 35.8] and 20.95 [13.2; 34.3] ng/mL respectively;  $p = 0.368$ ) compared to patients with the GG allele of the CYP3A5 gene (rs776746).

No statistically significant differences were found in the number of bleeds and in  $C_{min,ss}/D$  of apixaban in blood plasma in the examined patients depending on the presence of polymorphic variants of the ABCB1 gene (rs2032582, rs1045642 and rs1128503).

**Conclusion.** Patients with AF and CKD with heterozygous AG allele of CYP3A5 gene (rs776746) have a greater number of bleeding events against the background of apixaban administration.

**Key words:** atrial fibrillation, chronic kidney disease, adverse drug reactions, bleeding, direct oral anticoagulants, apixaban, pharmacokinetics, pharmacogenetics