

УДК 615.036

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF635362>

Особенности межлекарственного взаимодействия ривароксабана и ингибитора Р-гликопротеина в зависимости от полиморфизма генов *CYP3A4/A5* у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий

М.С. Черняева^{1, 2}, И.А. Константинова³, Е.К. Барановская⁴, О.В. Головина⁵,
И.И. Синицина⁵, П.О. Бочков⁵, Ш.П. Абдуллаев⁵, Н.П. Денисенко⁵, Ж.А. Созаева⁵,
К.Б. Мирзаев⁵, Н.В. Ломакин^{5, 6}, Д.А. Сычев⁵

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

² Госпиталь для ветеранов войн № 2, Москва, Россия;

³ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия;

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;

⁶ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Повышение риска кровотечений на фоне приема ривароксабана связывают с полиморфизмом генов, участвующих в его биотрансформации, а также с применением лекарственных средств, которые ингибируют совместные пути метаболизма. Однако данные противоречивы.

Цель — изучить особенности межлекарственного взаимодействия ривароксабана и ингибитора Р-гликопротеина (на примере верапамила) в зависимости от полиморфизма генов *CYP3A4* (rs35599367) и *CYP3A5* (rs776746) у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Материалы и методы. Обследованы 128 пациентов (медиана возраста 87,5 лет [83; 90], 75 % женщин). Всем пациентам проведены генотипирование по исследуемым вариантам генов, определение минимальной равновесной концентрации ривароксабана ($C_{min, ss}$), стандартизация минимальной равновесной концентрации ривароксабана на суточную дозу ($C_{min, ss}/D$), определение протромбинового времени в плазме и анализ медицинской документации на наличие клинически значимых небольших кровотечений.

Результаты. Совместное применение ривароксабана с верапамилем в сравнении с пациентами на фоне приема ривароксабана без блокаторов кальциевых каналов у носителей *CC* гена *CYP3A4* приводило к более высоким значениям $C_{min, ss}$ (73,8 [49; 113,5] vs 40,5 [25,6; 73,3] нг/мл), $C_{min, ss}/D$ (2,5 [1,7; 4,0] vs 4,7 [2,9; 7,7] нг/мл/мг), протромбинового времени (14,8 [13,3; 17,3] vs 14,0 [12,6; 14,5] с) и клинически значимых небольших кровотечений [10/30 (33,3 %) vs 6/45 (13,3 %) случаев], $p < 0,05$. У носителей *GG* гена *CYP3A5* приводило к более высоким значениям $C_{min, ss}$ (74,7 [50,6; 108,8] vs 40,2 [25,7; 72,3] нг/мл), $C_{min, ss}/D$ (4,6 [3,0; 7,3] vs 2,5 [1,7; 4,0] нг/мл × мг), протромбинового времени (14,6 [12,8; 15,2] vs 14,0 [12,6; 14,5] с) и клинически значимых небольших кровотечений [10/27 (37 %) vs 5/40 (12,5 %) случаев], $p < 0,05$. И у носителей *GA+AA* гена *CYP3A5* приводило к более высоким значениям $C_{min, ss}$ (88,1 [5,5; 88,1] vs 52,8 [25,0; 77,2] нг/мл), $C_{min, ss}/D$ (5,7 [0,4; 5,7] vs 3,5 [1,7; 5,2] нг/мл × мг), $p < 0,05$. У носителей *CT* гена *CYP3A4* совместное применение ривароксабана с верапамилем в нашей выборке не встречалось.

Выводы. Носители гомозиготного дикого генотипа *CYP3A4/A5* показали высокую фармакокинетическую вариабельность к приему верапамила (сильный ингибитор Р-гликопротеина и умеренный ингибитор *CYP3A4*).

Ключевые слова: межлекарственное взаимодействие; ривароксабан; ингибитор Р-гликопротеина; *CYP3A4/5*; фармакогенетика; пожилой пациент; кровотечения.

Как цитировать

Черняева М.С., Константинова И.А., Барановская Е.К., Головина О.В., Синицина И.И., Бочков П.О., Абдуллаев Ш.П., Денисенко Н.П., Созаева Ж.А., Мирзаев К.Б., Ломакин Н.В., Сычев Д.А. Особенности межлекарственного взаимодействия ривароксабана и ингибитора Р-гликопротеина в зависимости от полиморфизма генов *CYP3A4/A5* у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22. № 4. С. 425–438. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF635362>

Рукопись получена: 23.08.2024

Рукопись одобрена: 12.11.2024

Опубликована: 30.12.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF635362>

Specifics of drug-drug interactions between rivaroxaban and a P-glycoprotein inhibitor depending on the *CYP3A4/A5* gene polymorphism in patients aged 80 years and older with non-valvular atrial fibrillation

Marina S. Cherniaeva^{1, 2}, Irina A. Konstantinova³, Elizaveta K. Baranovskaya⁴, Olga V. Golovina⁵, Irina I. Sinitsyna⁵, Pavel O. Bochkov⁵, Sherzod P. Abdullaev⁵, Natalia P. Denisenko⁵, Zhannet A. Sozaeva⁵, Karin B. Mirzaev⁵, Nikita V. Lomakin^{5, 6}, Dmitry A. Sychev⁵

¹ Central State Medical Academy of Department Affairs of President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

² Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russia;

³ Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow, Russia;

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

⁶ Central Clinical Hospital of Department Affairs of President of the Russian Federation, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: An increased risk of bleeding during rivaroxaban administration is associated with polymorphism of genes involved in its biotransformation, as well as with the use of drugs inhibiting shared metabolic pathways. However, the data are inconsistent.

AIM: To study specifics of drug-drug interactions between rivaroxaban and a P-glycoprotein inhibitor (using verapamil as an example) depending on the polymorphism of the *CYP3A4* (*rs35599367*) and *CYP3A5* (*rs776746*) genes in patients aged 80 years and older with non-valvular atrial fibrillation.

MATERIALS AND METHODS: A total of 128 patients (median age 87.5 years [83; 90], 75% women) were examined. All patients underwent genotyping for the studied gene variants, determination of the minimum steady-state concentration of rivaroxaban ($C_{min, ss}$), standardization of the minimum steady-state concentration of rivaroxaban per daily dose ($C_{min, ss}/D$), determination of prothrombin time in plasma, and analysis of medical documentation for the occurrence of clinically significant minor bleeding.

RESULTS: Compared to patients receiving rivaroxaban without calcium channel blockers, co-administration of rivaroxaban and verapamil in carriers of the CC variant of the *CYP3A4* gene resulted in higher values of $C_{min, ss}$ (73.8 [49; 113.5] vs. 40.5 [25.6; 73.3] ng/mL), $C_{min, ss}/D$ (2.5 [1.7; 4.0] vs. 4.7 [2.9; 7.7] ng/mL/mg), prothrombin time (14.8 [13.3; 17.3] vs. 14.0 [12.6; 14.5] s) and clinically significant minor bleeding [10/30 (33.3%) vs. 6/45 (13.3%) cases], $p < 0.05$. In carriers of the GG variant of the *CYP3A5* gene, the same regimen resulted in higher values of $C_{min, ss}$ (74.7 [50.6; 108.8] vs. 40.2 [25.7; 72.3] ng/mL), $C_{min, ss}/D$ (4.6 [3.0; 7.3] vs. 2.5 [1.7; 4.0] ng/mL×mg), prothrombin time (14.6 [12.8; 15.2] vs. 14.0 [12.6; 14.5] s) and clinically significant minor bleeding [10/27 (37%) vs. 5/40 (12.5%) cases], $p < 0.05$. Furthermore, in carriers of the GA+AA variant of the *CYP3A5* gene, this regimen resulted in higher values of $C_{min, ss}$ (88.1 [5.5; 88.1] vs. 52.8 [25.0; 77.2] ng/mL), $C_{min, ss}/D$ (5.7 [0.4; 5.7] vs. 3.5 [1.7; 5.2] ng/mL×mg), $p < 0.05$. The combined use of rivaroxaban with verapamil in carriers of the CT variant of the *CYP3A4* gene was not observed in our sample.

CONCLUSIONS: Carriers of the homozygous wild-type *CYP3A4/A5* genotype showed high pharmacokinetic variability to the administration of verapamil (a strong P-glycoprotein inhibitor and a moderate *CYP3A4* inhibitor).

Keywords: drug-drug interactions; rivaroxaban; P-glycoprotein inhibitor; *CYP3A4/5*; pharmacogenetics; elderly patient; bleeding.

To cite this article

Cherniaeva MS, Konstantinova IA, Baranovskaya EK, Golovina OV, Sinitsyna II, Bochkov PO, Abdullaev ShP, Denisenko NP, Sozaeva ZhA, Mirzaev KB, Lomakin NV, Sychev DA. Specifics of drug-drug interactions between rivaroxaban and a P-glycoprotein inhibitor depending on the *CYP3A4/A5* gene polymorphism in patients aged 80 years and older with non-valvular atrial fibrillation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(4):425–438. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF635362>

Received: 23.08.2024

Accepted: 12.11.2024

Published: 30.12.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

В течение последних 50 лет наблюдается тенденция увеличения числа пожилых людей, и это связано с улучшением качества жизни и оказания медицинской помощи. Эксперты прогнозируют, что к 2050 г. в 4 раза возрастет количество людей старше 80 лет. С возрастом увеличивается количество заболеваний, одно из которых — фибрилляция предсердий (ФП). Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2 %, при этом частота встречаемости увеличивается с возрастом — от <0,5 % в возрасте 40–50 лет до 5–15 % в возрасте 80 лет [1]. Фармакотерапия пожилых пациентов имеет ряд особенностей, а именно: изменение фармакокинетики за счет ухудшения работы печени, почек, саркопении, нарушение водного баланса и другие осложнения, а также изменение фармакодинамики — нарушение плотности и чувствительности рецепторов, пострецепторные нарушения и ухудшение регуляции гомеостатических механизмов. Стоит учитывать, что пожилые люди часто бывают полиморбидны, в связи с чем увеличивается риск полипрагмазии. Полипрагмазия приводит к межлекарственным взаимодействиям и повышению риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [2]. С целью профилактики тромбозмобилических осложнений пациентам с ФП назначают прямые оральные антикоагулянты, одним из которых является ривароксабан. Ривароксабан — антикоагулянт прямого действия, который ингибирует фактор Ха, в результате чего нарушается коагуляционный каскад и тромбообразование. Он оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время (ПВ), которое хорошо коррелирует с концентрацией в плазме крови [3, 4]. Из организма 2/3 дозы ривароксабана выводится почками, 1/3 — печенью, при участии цитохромов CYP3A4, CYP2J2. В исследовании T. Zhao и соавт. [5] при изучении влияния цитохромов P450 на метаболизм ривароксабана *in vitro* распределили изоформы CYP по активности в гидроксилировании ривароксабана следующим образом: CYP2J2>3A4>2D6>4F3>1A1>3A5>3A7>2A6>2E1>2C9>2C19. Однако исследования *in vivo* показывают противоречивые результаты в отношении вклада полиморфизма данных генов в метаболизм ривароксабана [6–12].

Ривароксабан является субстратом для белков транспортеров BCRP (breast cancer resistance protein, белок резистентности к раку молочной железы) и P-гликопротеина (P-gp). В недавнем метаанализе P. Mardi и соавт. [13] показано, что мутация в гене *ABCB1* (rs1045642), который кодирует P-gp, является потенциальным фактором, повышающим концентрацию ривароксабана в сыворотке крови и может рассматриваться как маркер метаболизма ривароксабана. А совместный прием субстрата P-gp с его ингибитором показывает различную степень риска кровотечения. Так, метаанализ M. Li и соавт. [14] охватил 4417 195 случаев, выявив 11 967 кровотечений, связанных

с ингибиторами P-gp, и более высокий риск кровотечения при сочетании ривароксабана с дронедавроном¹ и дилтиаземом.

Кроме того, повышение риска кровотечения отмечается при одновременном применении ингибиторов P-gp и CYP3A4. В ретроспективном исследовании M. Gruntonprez и соавт. [15] среди 193 072 пациентов с ФП на фоне приема пероральных антикоагулянтов, одновременно использовали ингибитор P-gp/CYP3A4 — 23,9 % (46 194) пациентов. В результате анализа повышенный риск больших кровотечений наблюдался при применении амиодарона [относительный риск (ОР) 1,27, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,21–1,34], дилтиазема (ОР 1,28, 95 % ДИ 1,13–1,46), верапамила (ОР 1,36, 95 % ДИ 1,03–1,80), тикагрелора (ОР 1,50, 95 % ДИ 1,20–1,87) и кларитромицина (ОР 1,55, 95 % ДИ 1,14–2,11) совместно с ривароксабаном. В метаанализе 11 исследований с участием 37 973 пациентов, проведенном S. Yang и соавт. [16], было показано, что при одновременном применении ривароксабана с ингибиторами P-gp/CYP3A4 дабигатран, аписабан и эдоксабан² были связаны со значительно меньшим риском большого кровотечения по сравнению с ривароксабаном.

Ввиду того что данные относительно вклада влияния генетических факторов, относящихся к транспорту и метаболизму ривароксабана, а также влияния ингибиторов P-gp на его фармакокинетический профиль скудны и противоречивы, в продолжение нашего предыдущего исследования [17], мы проанализировали особенности межлекарственного взаимодействия ривароксабана и ингибитора P-gp в зависимости от полиморфизма генов CYP3A4 и CYP3A5.

Цель исследования — изучить особенности межлекарственного взаимодействия ривароксабана и ингибитора P-gp (на примере верапамила) в зависимости от полиморфизма генов CYP3A4 (rs35599367) и CYP3A5 (rs776746) у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн и этика исследования

Кросс-секционное исследование данных пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП, набранных с января 2019 по февраль 2020 г. Исследование было одобрено этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (протокол № 1 от 22.01.2019) и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и соблюдением правил надлежащей клинической практики. Устное и письменное информированное согласие было получено от всех участников, включенных в исследование.

¹ Лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации.

² То же.

Пациенты

Нами обследовано 128 пациентов старше 80 лет [медиана возраста 87,5 лет (83–90 лет), 75 % женщин] с неклапанной ФП, европеоидной расы, находившихся на лечении в многопрофильном стационаре Москвы. Пациенты были последовательно включены в исследование, если они соответствовали критериям включения.

Критерии включения: 1) пациенты с неклапанной ФП обоего пола; 2) возраст на момент включения в исследование — 80 лет и старше; 3) продолжительность предшествующего приема ривароксабана с верапамилом, амлодипином или без блокаторов кальциевых каналов (БКК) — не менее 1 года от момента включения в исследование; 4) подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Основные критерии невключения: 1) возраст менее 80 лет; 2) сопутствующая лекарственная терапия, которая может сопровождаться известным межлекарственным взаимодействием с ривароксабаном (флуконазол, кетоконазол и другие азоловые противогрибковые лекарственные препараты; ритонавир и другие ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека; амиодарон, кларитромицин, эритромицин; ингибиторы агрегации тромбоцитов (в том числе ацетилсалициловая кислота); нестероидные противовоспалительные средства; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина; рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*); 3) нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения; 4) отказ от участия в исследовании.

Все пациенты принимали ривароксабан (однократно) для профилактики ишемического инсульта в дозе 15 мг/сут (86,7 % пациентов) и в дозе 20 мг/сут (13,3 % пациентов). Каждому пациенту были проведены генотипирование по исследуемым полиморфизмам, определение минимальной равновесной концентрации ривароксабана ($C_{min, ss}$). Дополнительно произведена стандартизация минимальной равновесной концентрации ривароксабана на суточную дозу (daily drug dose; $C_{min, ss} / D$). Кроме того, всем пациентам проводили исследование коагулограммы с определением протромбинового времени (ПВ) в плазме и анализ медицинской документации на наличие НЛР в виде клинически значимых небольших кровотечений (КЗНК, с англ.: clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). В исследовании использовали критерии кровотечений Международного общества по тромбозу и гемостазу (The International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) [18].

Генотипирование

Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь, которую собирали в вакуумные пробирки Vacuette с антикоагулянтом КЗ ЭДТА, объемом 4 мл.

Генотипирование по rs35599367 гена *CYP3A4* и rs776746 гена *CYP3A5* проводили с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Определение концентрации ривароксабана в плазме

Забор венозной крови для определения $C_{min, ss}$ ривароксабана осуществляли на 7-е сутки приема фиксированной дозы антикоагулянта (не менее чем через 5 периодов полувыведения) непосредственно перед приемом очередной дозы лекарственного средства. Определение $C_{min, ss}$ ривароксабана в крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Пробы анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (США; в составе четырехканальный насос, дегазатор подвижной фазы, термостат хроматографических колонок). В работе использовалась колонка Agilent Extend-C18 (длина 100 мм, внутренний диаметр 2,1 мм, зернение 3,5 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40 °С. Подвижная фаза: раствор «А» (50 мл 0,1 М раствора ацетата аммония и 5 мл муравьиной кислоты разбавляли водой деионизованной до общего объема 1 л) и раствор «Б» (50 мл 0,1 М раствора ацетата аммония и 5 мл муравьиной кислоты разбавляли ацетонитрилом до общего объема 1 л). Хроматографическое разделение проводили в изократическом режиме элюирования при соотношении компонентов «А» и «Б» 70:30. Скорость потока подвижной фазы составляла 0,3 мл/мин. Объем вводимой пробы — 10 мкл. Анализ проводили в течение 7 мин. В работе использовали масс-спектрометр (тип тройной квадруполь) Agilent Triple Quad LC/MS6410 с ионизацией электроспреем в режиме положительной ионизации. Регистрацию спектров ривароксабана проводили в режиме множественных молекулярных реакций. Давление газа распылителя 35 psi. Объемная скорость осушающего газа 11 л/мин, температура 350 °С. Значение напряжения фрагментации составляло 135 В, напряжения на ячейке соударений — 25 В. Пробоподготовку проводили осаждением белков плазмы крови. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Далее 100 мкл плазмы переносили в пластиковые пробирки типа Эппендорфа, добавляли 250 мкл смеси метанола с 0,1 % соляной кислотой в соотношении компонентов 9:1, перемешивали на встряхивателе Vortex, оставляли на 10 мин и перемешивали еще раз. После этого полученные образцы центрифугировали со скоростью вращения 10 000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочный слой переносили в хроматографические виалы и помещали на автосемплер хроматографа.

Лабораторные исследования

Венозную кровь для определения коагулограммы собирали одновременно с забором крови для определения $C_{min, ss}$ ривароксабана. Коагулограмму определяли с использованием автоматического прибора ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США), клинический анализ крови определяли с использованием гематологического анализатора Advia 2120i (Siemens, США), биохимический анализ крови определяли с использованием интегрированного анализатора для выполнения биохимических, иммунохимических анализов, а также определения электролитов Siemens Dimension X and Plus (Siemens, США), общий анализ мочи определяли с использованием автоматического анализатора мочи Aution Max AX-4280 (ARKRAY Factory Inc, Россия). Все исследования выполняли в соответствии с инструкциями производителя.

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных выполняли в программном пакете Statistics v. 26. Частоту встречаемости исследуемых генотипов проверяли на соответствие распределению согласно закону Харди–Вайнберга с применением онлайн-калькулятора Hardy–Weinberg equilibrium calculator [19]. Описание выборки для ненормально распределенных параметров производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей [Q_1 ; Q_2], для нормально распределенных параметров путем определения среднего значения (M) со стандартным отклонением (standard deviation, SD). Нормальность распределения полученных

параметров оценивали при помощи критериев Шапиро–Уилка. Для ненормально распределенных показателей применяли непараметрический U -критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рассчитать распределение генотипов гена *CYP3A4* (rs35599367) на соответствие равновесию Харди–Вайнберга не удалось, в связи с отсутствием в изучаемой группе пациентов носителей гомозиготного генотипа (ТТ) гена *CYP3A4* (rs35599367). Распределение генотипов гена *CYP3A5* (rs776746) не отклонялось от равновесия Харди–Вайнберга (табл. 1).

Анализ влияния полиморфизма гена *CYP3A4* (rs35599367) на фармакокинетику ривароксабана в исследуемой группе (в рутинной клинической практике)

В исследуемой нами выборке встречались пациенты дикого типа СС (96,1 %) и пациенты гетерозиготного генотипа СТ (3,9 %), пациенты, носители гомозиготного мутировавшего генотипа ТТ гена *CYP3A4* (rs35599367), в нашей выборке не встречались. Исходно пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии и количеству применяемых лекарственных препаратов. У пациентов носителей генотипа СС в сравнении с пациентами генотипа СТ значимых различий в значениях $C_{min, ss}$ ривароксабана, $C_{min, ss}/D$ ривароксабана, ПВ и в количестве НЛР в виде КЗНК не наблюдалось ($p > 0,05$; табл. 2).

Таблица 1. Распределение генотипов rs35599367 (*CYP3A4*) и rs776746 (*CYP3A5*)

Table 1. Distribution of rs35599367 (*CYP3A4*) and rs776746 (*CYP3A5*) genotypes

Генотип	Количество пациентов	Частота	Равновесие Харди–Вайнберга	
			χ^2	p
rs35599367 (<i>CYP3A4</i>)				
СС	123	0,961	—*	—*
СТ	5	0,039		
rs776746 (<i>CYP3A5</i>)				
GG	110	0,859	2,237	0,134
AG	16	0,125		
AA	2	0,016		

*Нет возможности рассчитать распределение генотипов гена *CYP3A4* (rs35599367) на соответствие равновесию Харди–Вайнберга

*It is not possible to calculate the distribution of *CYP3A4* (rs35599367) gene genotypes for compliance with Hardy–Weinberg equilibrium

Таблица 2. Влияние rs35599367 гена *CYP3A4* на различные параметры

Table 2. Effects of *CYP3A4* (rs35599367) gene polymorphism on various parameters

Параметр	Все пациенты ($n = 128$)	Генотип		p
		СС ($n = 123$)	СТ ($n = 5$)	
$C_{min, ss}$ ривароксабана, $Me [Q_1; Q_2]$, нг/мл	52,3 [28,5; 81,9]	52,1 [28,9; 86,6]	54,5 [22,9; 65,6]	0,483
$C_{min, ss}/D$ ривароксабана, $Me [Q_1; Q_2]$, нг/мл \times мг	3,4 [1,9; 5,1]	3,4 [1,9; 5,2]	3,6 [1,4; 4,4]	0,539
Протромбиновое время, $Me [Q_1; Q_2]$, с	13,9 [12,6; 14,7]	14,0 [12,6; 14,9]	12,8 [11,9; 13,9]	0,157
Клинически значимое небольшое кровотечение, абс. (%)	23/128 (18)	22/123 (17,9)	1/5 (20)	0,904

Анализ влияния лекарственных средств с потенциально возможным межлекарственным взаимодействием на фармакокинетику ривароксабана у пациентов, с разными вариантами гена *CYP3A4* (rs35599367)

Как уже было сказано ранее, существует риск потенциальных межлекарственных взаимодействий при совместном применении ингибитора P-гр, который может влиять на фармакокинетику субстрата P-гр и, таким образом, оказывать клиническое воздействие на пациента. В подтверждение этому в нашем предыдущем анализе было показано, что совместное применение верапамила (сильного ингибитора P-гр и умеренного ингибитора *CYP3A4*) в сочетании с ривароксабаном, приводило к более высокой $C_{min, ss}$ ривароксабана, и, как следствие, более частыми НЛР в виде КЗНК [18].

В связи с чем мы отдельно проанализировали фармакокинетический профиль пациентов носителей каждого из генотипов СС и СТ гена *CYP3A4* (rs35599367) в зависимости от сопутствующей терапии блокаторами кальциевых каналов (БКК), где совместное применение ривароксабана (субстрат P-гр) с амлодипином (дигидропиридиновый БКК, ДБКК; субстрат P-гр) может приводить к межлекарственному взаимодействию за счет конкурентной борьбы субстратов за места связывания на клеточных мембранах, а совместное применение ривароксабана с верапамилом (неДБКК; сильного ингибитора P-гр и умеренного ингибитора *CYP3A4*) может приводить к межлекарственным взаимодействиям за счет ингибирования ведущих транспортных и метаболических путей ривароксабана. Исходно пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии и количеству применяемых лекарственных препаратов.

При анализе фармакокинетического профиля пациентов носителей СС гена *CYP3A4* (rs35599367), уровень $C_{min, ss}$ ривароксабана был значимо выше в группе пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил в сравнении с группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (73,8 [49; 113,5] против 40,5 [25,8; 75,4] нг/мл; $p = 0,005$), и в сравнении с группой пациентов, которые принимали ривароксабан без БКК и ривароксабан + амлодипин (против 46,7 [28,3; 78,8] нг/мл, $p = 0,013$). Аналогичные результаты получены при анализе $C_{min, ss}/D$ ривароксабана — в группе пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил, уровень $C_{min, ss}/D$ ривароксабана был значимо выше, чем в группе пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (4,7 [2,9; 7,7] против 2,5 [1,7; 4,2] нг/мл × мг, $p = 0,004$) и в сравнении с группой пациентов, которые принимали ривароксабан без БКК и ривароксабан + амлодипин (против 3,0 [1,9; 4,6] нг/мл × мг, $p = 0,010$). Уровень ПВ в группе пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил был выше, чем в группе пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (14,8 [13,3; 17,3] против 14,0 [12,6; 14,5] с, $p = 0,014$), выше, чем в группе пациентов, принимающих ривароксабан + амлодипин (13,3 [12,4;

14,6] с, $p = 0,009$) и выше в сравнении с группой пациентов, которые принимали ривароксабан без БКК и ривароксабан + амлодипин (13,7 [12,6; 14,6] с, $p = 0,005$). НЛР в виде КЗНК чаще встречались у пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил, чем в группе пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (33,3 % против 13,3 %, $p = 0,038$), чаще, чем в группе пациентов, принимающих ривароксабан + амлодипин (12,5 %, $p = 0,027$) и чаще в сравнении с группой пациентов, которые принимали ривароксабан без БКК и ривароксабан + амлодипин (12,9 %, $p = 0,011$; табл. 3).

Анализ фармакокинетического профиля 5 пациентов носителей гетерозиготного типа СТ гена *CYP3A4* (rs35599367), включал в себя 2 пациентов, которые принимали ривароксабан без БКК и 3 пациентов, которые принимали ривароксабан в сочетании с амлодипином, пациенты, которые принимали ривароксабан в сочетании с верапамилом в нашей выборке с генотипом СТ гена *CYP3A4* (rs35599367) не встречались. В результате анализа было показано, что у пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с амлодипином, в сравнении с пациентами, принимающими ривароксабан без БКК, получены более высокие значения по исследуемым параметрам ($C_{min, ss}$ ривароксабана, $C_{min, ss}/D$ ривароксабана, ПВ и НЛР в виде КЗНК), однако эти значения не достигли статистической значимости ($p > 0,05$) (табл. 3).

Анализ влияния полиморфизма гена *CYP3A5* (rs776746) на фармакокинетику ривароксабана в исследуемой группе (в рутинной клинической практике)

В исследуемой нами выборке дикий тип GG встречался у 85,9 % (110/128) пациентов, гетерозиготный тип GA — у 12,5 % (16/128), гомозиготный мутировавший тип AA — у 1,6 % (2/128) пациентов. Для дальнейшего подсчета мы объединили в одну группу пациентов носителей мутантных гетерозиготного и гомозиготного типа (GA + AA) — 14,1 % (18/128). Исходно пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии и количеству применяемых лекарственных препаратов. У пациентов носителей типа GG в сравнении с пациентами носителями типа GA+AA значимых различий в значениях $C_{min, ss}$ ривароксабана, $C_{min, ss}/D$ ривароксабана, ПВ и в количестве с НЛР в виде КЗНК не наблюдалось ($p > 0,05$; табл. 4).

Анализ влияния лекарственных средств с потенциально возможным межлекарственным взаимодействием на фармакокинетику ривароксабана у пациентов с разными вариантами гена *CYP3A5* (rs776746)

Мы отдельно проанализировали фармакокинетический профиль пациентов носителей каждого из генотипов GG и GA + AA в зависимости от сопутствующей терапии БКК, где совместное применение ривароксабана (субстрат

Таблица 3. Влияние лекарственного средства, с потенциально возможным межлекарственным взаимодействием в зависимости от варианта гена *CYP3A4* (rs35599367), на различные параметры**Table 3.** Effects of a drug with potential drug-drug interactions (depending on the *CYP3A4* (rs35599367) gene polymorphism) on various parameters

Параметр	Ривароксабан без блокатора каль- циевых каналов	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	<i>p</i>
Генотип СС (<i>n</i> = 123) гена <i>CYP3A4</i> (rs35599367)				
Количество пациентов, абс. (%)	47/128 (36,7)	51/128 (39,8)	30/128 (23,5)	–
$C_{\min, ss}$ ривароксабана, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2], нг/мл	40,5 [25,6; 73,3]	55,2 [28,9; 91,3]	73,8 [49; 113,5]	$p_1 = 0,120$ $p_2 = 0,004$ $p_3 = 0,079$
$C_{\min, ss}/D$ ривароксабана, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2], нг/мл × мг	2,5 [1,7; 4,0]	3,3 [1,9; 5,0]	4,7 [2,9; 7,7]	$p_1 = 0,110$ $p_2 = 0,003$ $p_3 = 0,066$
Протромбиновое время, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2], с	14,0 [12,6; 14,5]	13,3 [12,4; 14,6]	14,8 [13,3; 17,3]	$p_1 = 0,791$ $p_2 = 0,014$ $p_3 = 0,009$
Клинически значимые небольшие кровотечения, абс. (%)	6/45 (13,3)	6/48 (12,5)	10/30 (33,3)	$p_1 = 0,905$ $p_2 = 0,038$ $p_3 = 0,027$
Генотип СТ (<i>n</i> = 5) гена <i>CYP3A4</i> (rs35599367)				
Количество пациентов, абс. (%)	2/5 (40)	3/5 (60)	0/5	–
$C_{\min, ss}$ ривароксабана, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2], нг/мл	39,9 [25,2; 39,9]	61,7 [20,6; 61,7]	–	$p_1 = 0,800$
$C_{\min, ss}/D$ ривароксабана, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2], нг/мл/мг	2,7 [1,7; 2,7]	4,1 [1,0; 4,1]	–	$p_1 = 0,800$
Протромбиновое время, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2], с	11,9 [11,4; 11,9]	13,4 [12,8; 13,4]	–	$p_1 = 0,200$
Клинически значимые небольшие кровотечения, абс. (%)	–	1/3 (33,3)	–	$p_1 = 0,361$

Примечание. p_1 — Различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с амлодипином; p_2 — различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с верапамилом; p_3 — различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с амлодипином, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с верапамилом. БКК — блокаторы кальциевых каналов.

Note. p_1 , differences between the group of patients taking rivaroxaban without CCB and the group of patients taking rivaroxaban in combination with amlodipine; p_2 , differences between the group of patients taking rivaroxaban without CCB and the group of patients taking rivaroxaban in combination with verapamil; p_3 , differences between the group of patients taking rivaroxaban in combination with amlodipine and the group of patients taking rivaroxaban in combination with verapamil. CCB, calcium channel blockers.

Таблица 4. Влияние генотипов гена *CYP3A5* (rs776746) на различные параметры**Table 4.** Effects of *CYP3A5* (rs776746) gene polymorphism on various parameters

Параметр	Все пациенты (<i>n</i> = 128)	Генотип		<i>p</i>
		GG (<i>n</i> = 110)	GA + AA (<i>n</i> = 18)	
$C_{\min, ss}$ ривароксабана, нг/мл, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2]	52,3 [28,5; 81,9]	50,8 [29,2; 80,8]	74,0 [25,7; 106,8]	$p_1 = 0,497$
$C_{\min, ss}/D$ ривароксабана, нг/мл × мг, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2]	3,4 [1,9; 5,1]	3,8 [2,0; 5,0]	4,4 [1,7; 7,1]	$p_1 = 0,451$
Протромбиновое время, с, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2]	13,9 [12,6; 14,7]	14,9 [12,7; 14,8]	13,2 [12,4; 14,9]	$p_1 = 0,461$
Клинически значимое небольшое кровотечение, абс. (%)	23/128 (18)	22/110 (20)	1/18 (5,6)	$p_1 = 0,139$

P-*gp*) с амлодипином (дигидропиридиновый БКК, ДБКК; субстрат P-*gp*), может приводить к межлекарственному взаимодействию за счет конкурентной борьбы субстратов за места связывания на клеточных мембранах, а совместное применение ривароксабана с верапамилом (неДБКК; сильного ингибитора P-*gp* и умеренного ингибитора CYP3A4) может приводить к межлекарственным взаимодействиям за счет ингибирования ведущих транспортных и метаболических путей ривароксабана.

При анализе фармакокинетического профиля пациентов носителей дикого типа (GG) гена CYP3A5 (rs776746) уровень $C_{min, ss}$ ривароксабана был значимо выше в группе пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил в сравнении с группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (74,7 [50,6; 108,8] против 40,2 [25,7; 72,3] нг/мл; $p = 0,003$), в сравнении с группой пациентов, которые принимали ривароксабан + амлодипин (против 49,2 [28,9; 68,8] нг/мл, $p = 0,036$). Уровень $C_{min, ss}$ ривароксабана был так же значимо выше в группе пациентов, которые принимали ривароксабан без БКК и ривароксабан + амлодипин (против 45,6 [28,2; 68,8] нг/мл, $p = 0,005$). Аналогичные результаты получены при анализе $C_{min, ss}/D$ ривароксабана — в группе пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил, уровень $C_{min, ss}/D$ ривароксабана был значимо выше, чем в группе пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (4,6 [3,0; 7,3] против 2,5 [1,7; 4,0] нг/мл × мг, $p = 0,002$), в сравнении с группой пациентов, которые принимали ривароксабан + амлодипин (3,3 [1,9; 4,6] нг/мл × мг, $p = 0,032$) и $C_{min, ss}/D$ ривароксабана был значимо выше в группе пациентов, которые принимали ривароксабан без БКК и ривароксабан + амлодипин (против 3,0 [1,9; 3,0] нг/мл × мг, $p = 0,004$). Уровень ПВ в группе пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил был значимо выше, чем в группе пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (14,6 [13,4; 17,4] против 14,0 [12,6; 14,5] с, $p = 0,025$), выше, чем в группе пациентов, принимающих ривароксабан + амлодипин (13,3 [12,4; 14,6] с, $p = 0,012$). НЛР в виде КЗНК чаще встречались у пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил, чем в группе пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (37 % против 12,5 %, $p = 0,018$), чаще, чем в группе пациентов, принимающих ривароксабан + амлодипин (16,3 %, $p = 0,049$; табл. 5).

При анализе фармакокинетического профиля пациентов носителей мутантных типов GA + AA гена CYP3A5 (rs776746) уровни $C_{min, ss}$ ривароксабана и $C_{min, ss}/D$ ривароксабана были значимо выше у пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с верапамилом, в сравнении с пациентами, принимающими ривароксабан без БКК (88,1 [5,5; 88,1] против 52,8 [25,0; 77,2] нг/мл, $p = 0,040$, и 5,7 [0,4; 5,7] против 3,5 [1,7; 5,2] нг/мл × мг, $p = 0,030$, соответственно). Значимых различий по остальным параметрам обнаружено не было, $p > 0,05$ (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные показывают, что у пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП имеет место фармакокинетическая вариабельность ривароксабана при межлекарственном взаимодействии с ингибитором P-*gp* в зависимости от вариантов генов CYP3A4/A5. Так, у носителей генотипа CC гена CYP3A4 (rs35599367) совместное применение ривароксабана с верапамилом приводило к более высоким значениям концентрации ривароксабана в сыворотке крови и НЛР в виде КЗНК. Носителей гетерозиготного генотипа CT совместное применение ривароксабана с верапамилом в нашей выборке не встречалось, тем не менее совместное применение ривароксабана с амлодипином приводило к более высоким значениям концентрации ривароксабана в сыворотке крови, ПВ и НЛР в виде КЗНК, однако без достижения статистической значимости. У пациентов носителей дикого генотипа GG гена CYP3A5 (rs776746) совместное применение ривароксабана с верапамилом приводило к более высоким значениям концентрации ривароксабана в сыворотке крови, ПВ и НЛР в виде КЗНК, а у носителей мутантных генотипов GA + AA совместное применение ривароксабана с верапамилом приводило к более высоким значениям концентрации ривароксабана в сыворотке крови в сравнении с пациентами, принимающими ривароксабан без БКК.

Хотелось бы отметить, что при анализе влияния полиморфизма генов CYP3A4 и CYP3A5 на фармакокинетику ривароксабана и развитие НЛР для генотипов, которые включали в себя мутантную аллель, были отмечены более высокие значения концентрации ривароксабана в сыворотке крови и НЛР в виде КЗНК для типа CT гена CYP3A4 и более высокие значения концентрации ривароксабана в сыворотке крови для типа GA + AA гена CYP3A5. Хотя эти значения и не достигли статистической значимости, нельзя исключать из внимания эту тенденцию. Возможно, это было обусловлено небольшой выборкой пациентов в группах по исследуемым мутантным вариантам генов (5 против 123 для CYP3A4 и 18 против 110 для CYP3A5), поэтому для получения значимых различий необходимы более крупные и тщательно спланированные контролируемые исследования.

Полученные нами результаты по вариабельности фармакологического ответа ривароксабана при совместном применении ингибитора P-*gp* сопоставимы с работой I. Gouin-Thibault и соавт. [6], где было показано, что совместное применение ривароксабана с ингибитором P-*gp*/CYP3A4 (кларитромицин) увеличивало AUC (Area Under the Curve, площадь под кривой) ривароксабана на 94 % ($p < 0,0001$) и его максимальную концентрацию ($C_{max, ss}$) на 92 % ($p < 0,0001$): отношения геометрических средних составляли 1,94 (95 % ДИ 1,42–2,63) и 1,92 (95 % ДИ 1,60–2,28) для AUC и $C_{max, ss}$ соответственно. Тогда как генотип ABCB1 не являлся значимым детерминантом

Таблица 5. Влияние лекарственных средств с потенциально возможным межлекарственным взаимодействием в зависимости от вариантов гена *CYP3A5* (rs776746)**Table 5.** Effects of drugs with potential drug-drug interactions (depending on the *CYP3A5* (rs776746) gene polymorphism) on various parameters

Параметр	Ривароксабан без БКК	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	<i>p</i>
Генотип GG (<i>n</i> = 110) гена <i>CYP3A5</i> (rs776746)				
Количество пациентов, абс. (%)	40/110 (36,4)	43/110 (39,1)	27/110 (24,5)	–
$C_{min,ss}$ ривароксабана, нг/мл, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2]	40,2 [25,7; 72,3]	49,2 [28,9; 68,8]	74,7 [50,6; 108,8]	$p_1 = 0,210$ $p_2 = 0,003$ $p_3 = 0,036$
$C_{min,ss}/D$ ривароксабана, нг/мл × мг, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2]	2,5 [1,7; 4,0]	3,3 [1,9; 4,6]	4,6 [3,0; 7,3]	$p_1 = 0,176$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,032$
Протромбиновое время, с, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2]	14,0 [12,6; 14,5]	13,3 [12,4; 14,6]	14,6 [12,8; 15,2]	$p_1 = 0,841$ $p_2 = 0,025$ $p_3 = 0,012$
Клинически значимые небольшие кровотечения, абс. (%)	5/40 (12,5)	7/43 (16,3)	10/27 (37)	$p_1 = 0,625$ $p_2 = 0,018$ $p_3 = 0,049$
Генотип GA + AA (<i>n</i> = 18) гена <i>CYP3A5</i> (rs776746)				
Количество пациентов, абс. (%)	7/18 (39)	8/18 (44)	3/18 (17)	–
$C_{min,ss}$ ривароксабана, нг/мл, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2]	52,8 [25,0; 77,2]	72,8 [38,2; 98,9]	88,1 [5,5; 88,1]	$p_1 = 0,281$ $p_2 = 0,04$ $p_3 = 0,79$
$C_{min,ss}/D$ ривароксабана, нг/мл × мг, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2]	3,5 [1,7; 5,2]	4,9 [2,3; 6,3]	5,7 [0,4; 5,7]	$p_1 = 0,336$ $p_2 = 0,03$ $p_3 = 0,066$
Протромбиновое время, с, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_2]	13,2 [12,4; 14,4]	13,3 [12,2; 15,7]	16,0 [12,2; 16,0]	$p_1 = 0,536$ $p_2 = 0,517$ $p_3 = 0,376$
Клинически значимые небольшие кровотечения, абс. (%)	1/7 (14,3)	–	–	$p_1 = 0,268$ $p_2 = 0,490$

Примечание: p_1 — Различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с амлодипином; p_2 — различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с верапамилом; p_3 — различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с амлодипином, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с верапамилом. БКК — блокаторы кальциевых каналов.

Note: p_1 , differences between the group of patients taking rivaroxaban without CCB and the group of patients taking rivaroxaban in combination with amlodipine; p_2 , differences between the group of patients taking rivaroxaban without CCB and the group of patients taking rivaroxaban in combination with verapamil; p_3 , differences between the group of patients taking rivaroxaban in combination with amlodipine and the group of patients taking rivaroxaban in combination with verapamil. CCB, calcium channel blockers.

индивидуальной вариабельности фармакокинетики ривароксабана.

Похожие результаты были получены относительно влияния вариантов генов *CYP3A4* и *CYP3A5* на развитие НЛР на фоне приема ривароксабана у А.М. Campos-Staffico и соавт. [7], которые провели одноцентровое ретроспективное когортное исследование с 2364 амбулаторными пациентами европеоидной расы с неклапанной ФП на фоне приема ривароксабана (средний возраст $68,3 \pm 13,6$ года, 32 % женщин). Несмотря на то что авторы не выявили статистически значимых различий

в отношении риска развития кровотечений на фоне приема ривароксабана между вариантами генотипа *CYP3A4* (rs35599367) [AA vs AG vs GG, относительный риск (ОР) 0,876 (95 % ДИ 0,691–1,110, $p > 0,05$) и *CYP3A5* [GG vs GA vs AA, ОР 0,960 (95 % ДИ 0,685–1,347), $p > 0,05$]. В исследовательском анализе наблюдалась тенденция связи между носителями аллели G гена *CYP3A5* и сниженным риском кровотечения на фоне пероральных антикоагулянтов ($p < 0,05$), что может косвенно подтверждать вклад мутантной аллели A гена *CYP3A5* в развитие кровотечений. Авторы предложили, что для получения более

точных и значимых результатов будущие фармакогенетические исследования следует проводить у пациентов африканского происхождения, у которых аллель А гораздо чаще встречается (более 70 %).

Однако, как уже было упомянуто выше, данные о влиянии полиморфизма генов на фармакокинетику ривароксабана противоречивы. Например, в более ранней работе нами уже изучалось влияние полиморфизма генов *CYP3A4* (rs35599367), *CYP3A5* (rs776746) и *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738) на фармакокинетику ривароксабана и динамику протромбинового времени у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей (тазобедренного или коленного) и принимающих ривароксабан в дозе 10 мг в сутки (78 пациентов, средний возраст 59 ± 11 лет) [8]. В результате исследования пациенты с мутантными генотипами изучаемых SNP не показали ожидаемого увеличения пиковой равновесной концентрации ривароксабана. Результаты сравнения $C_{max, ss}$ ривароксабана между генотипами дикого типа и мутантными генотипами не были статистически значимыми. Существенной разницы в $C_{max, ss}$ ривароксабана между гаплотипами дикого типа [*ABCB1* rs1045642 (CC) — *CYP3A4* rs35599367 (CC) и *ABCB1* rs4148738 (CC) — *CYP3A4* rs35599367 (CC)] и мутантными гаплотипами [*ABCB1* rs1045642 (CT) — *ABCB1* rs1045642 (TT) — *CYP3A4* rs35599367 (CT) и *ABCB1* rs4148738 (CT) — *ABCB1* rs4148738 (TT) — *CYP3A4* rs35599367 (CT)] не обнаружено. Тем не менее была выявлена статистически значимая средняя корреляция между протромбиновым временем и $C_{max, ss}$ ривароксабана ($r = 0,421$; $r_2 = 0,178$; $p < 0,001$).

Еще в одной нашей работе, где мы изучали данные 86 пациентов с ФП на фоне приема ривароксабана (средний возраст $67,24 \pm 1,01$, 51 % женщин), так же не было выявлено статистически значимых различий в отношении $C_{min, ss}$ ривароксабана у носителей генотипов CC и CT гена *CYP3A4* (rs35599367) (57,6 против 96,35 нг/мл, $p = 0,108$), в данной выборке только один пациент имел генотип TT. А также не было выявлено статистически значимых различий в отношении $C_{min, ss}$ ривароксабана у носителей генотипов GG и AG гена *CYP3A5* (rs776746) (58,6 против 117,35 нг/л, $p = 0,272$), генотип AA имел всего один пациент [9].

Аналогичные результаты были получены нами в работе, где мы изучали пациентов с неклапанной ФП и сопутствующей ХБП III и IV стадий на фоне приема ривароксабана (Me возраста 82 [74; 86] года, 71,3 % женщин, продолжительность наблюдения 16 нед.) [10]. Мы распределили 122 пациента на 3 группы: «медленные метаболизаторы» [*CYP3A5*3* (GG) + *CYP3A4*22* (CT)]; «промежуточные метаболизаторы» [*CYP3A5*3* (GG) + *CYP3A4*22* (CC) и *CYP3A5*3* (GA) + *CYP3A4*22* (CT)]; «нормальные метаболизаторы» [*CYP3A5*3* (GA) + *CYP3A4*22* (CC)]. В результате не было выявлено статистически значимых различий между группами при сравнении в отношении $C_{min, ss}$ (62,8 [17,6; 176,2] против 51,7 [21,05; 91,75] против 46,1 [32,7; 132,7] нг/мл, $p > 0,05$), $C_{min, ss}/D$ ривароксабана (4,2 [1,08; 8,80]

против 2,8 [1,29; 5,27] против 3,0 [1,67; 8,45] нг/мл × мг, $p > 0,05$) и частоты эпизодов кровотечений 55 (57,1 %) против 37 (38,1 %) против 9 (52,9 %) событий ($p > 0,05$).

Не было найдено связи между генотипами генов *CYP3A4/A5* и фармакокинетикой ривароксабана, а также развитием кровотечений в работах и других авторов. Так, J. Nakagawa и соавт. [11] изучали влияние SNP *CYP3A5*3* на $C_{min, ss}$ / доза ривароксабана в плазме у 86 японских пациентов, средний возраст $62,4 \pm 10,6$ (от 31 до 82 лет) с неклапанной ФП, перенесших катетерную абляцию. В результате было показано, что медиана (квартильный диапазон) $C_{min, ss}$ / доза ривароксабана составляла 3,39 (2,08–5,21) нг/мл × мг (коэффициент вариации: 80,5 %), причем этот показатель существенно не различался между генотипами *CYP3A5*3* (AA 4,77 [3,83; 7,36] против AG 3,58 [2,21; 5,13] против GG 2,99 [1,94; 5,34] нг/мл × мг, $p > 0,05$). В исследовании T. Wu и соавт. [12] было обследовано 95 пациентов с неклапанной ФП на фоне приема ривароксабана (средний возраст $65,8 \pm 12,5$ лет, 41 % женщин). В результате чего не было выявлено статистически значимых различий в отношении $C_{min, ss}/D$ ривароксабана между вариантами генотипа *CYP3A4* (rs2242480) (CC 0,96 [0,42; 1,98] против CT 0,71 [0,29; 1,60] против TT 1,10 [0,63; 2,19] нг/мл × мг, $p > 0,05$), *CYP3A4* (rs4646437) (GG 0,81 [0,40; 1,55] против GA 0,81 [0,26; 1,71] против AA 1,10 [1,03; 1,25] нг/мл × мг, $p > 0,05$) и генотипа *CYP3A5* (rs776746) (TT 1,10 [0,63; 2,19] против TC 1,01 [0,50; 1,73] против CC 0,66 [0,36; 1,51] нг/мл × мг, $p > 0,05$). А также в отношении кровотечений: *CYP3A4* (rs2242480) (6 против 9 против 1 события соответственно, $p > 0,05$), *CYP3A4* (rs4646437) (11 против 4 против 1 события соответственно, $p > 0,05$) и генотипа *CYP3A5* (rs776746) (1 против 8 против 6 событий соответственно, $p > 0,05$).

В связи с тем что все вышеперечисленные исследования имели разный дизайн, показания для применения ривароксабана, возрастной и национальный состав выборки, а также различные конечные точки взаимосвязь между генетическими вариантами и фармакокинетическими параметрами и развитием кровотечений должна быть дополнительно изучена и подтверждена большим размером выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные показывают, что у пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП в рутинной клинической практике носители дикого гомозиготного генотипа CC гена *CYP3A4* (rs35599367) и GG гена *CYP3A5* (rs776746) имеют высокую фармакокинетическую чувствительность к приему верапамила (сильный ингибитор P-гр и умеренный ингибитор *CYP3A4*). Носители мутантного генотипа CT гена *CYP3A4* (rs35599367) показали высокую фармакокинетическую чувствительность к приему амлодипина (возможно межлекарственное взаимодействие за счет конкурентной борьбы субстратов за места связывания на клеточных

мембранах). Эти знания могут быть полезны для разработки персонализированного подхода к ведению пожилых пациентов, у которых полиморбидность обуславливает высокий риск полипрагмазии, что ведет к межлекарственным взаимодействиям и может приводить к серьезным НЛР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: М.С. Черняева, И.А. Константинова — обзор публикаций по теме, обработка литературных данных, создание черновика; М.С. Черняева, Е.К. Барановская, О.В. Головина, И.И. Синицина, П.О. Бочков, Ш.П. Абдуллаев, Н.П. Денисенко, Ж.А. Созаева — исследование, анализ, ресурсы; М.С. Черняева, К.Б. Мирзаев, Н.В. Ломакин, Д.А. Сычев — концептуализация, методология, ресурсы, редактирование рукописи, общее руководство.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00251 «Персонализированное применение прямых пероральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода»).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 1 от 22.01.2019).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 7. С. 190–260. EDN: FUZAAD doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594
2. Сычев Д.А., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Малая И.П. Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста / под ред. Москва: ООО «КОНГРЕССИМ», 2024. 124 с. Режим доступа: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/Farmakoterapiya_2018.pdf Дата обращения: 02.07.2024
3. Mueck W., Stampfuss J., Kubitzka D., Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban // Clin Pharmacokinet. 2014. Vol. 53, N 1. P. 1–16. doi: 10.1007/s40262-013-0100-7
4. Bayer Pharma AG. Xarelto (rivaroxaban) summary of product characteristics. Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Дата обращения: 20.07.2024
5. Zhao T., Chen Y., Wang D., et al. Identifying the dominant contribution of human cytochrome P450 2J2 to the metabolism of rivaroxaban, an oral anticoagulant // Cardiovasc Drugs Ther. 2022. Vol. 36, N 1. P. 121–129. doi: 10.1007/s10557-020-07129-z
6. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contri-

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: M.S. Cherniaeva I.A. Konstantinova — review of publications on the topic, processing of literary data, creation of a draft; M.S. Cherniaeva, E.K. Baranovskaya, O.V. Golovina, I.I. Sinityna, P.O. Bochkov, Sh.P. Abdullaev, N.P. Denisenko, Zh.A. Sozaeva — research, analysis, resources; M.S. Cherniaeva, K.B. Mirzaev, N.V. Lomakin, D.A. Sychev — conceptualization, methodology, resources, editing of the manuscript, general supervision.

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-15-00251 “Personalized use of direct oral anticoagulants based on a pharmacogenomic approach”).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. The protocol of the study was approved by the local Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (No. 1 dated 2019 Jan 22).

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

7. Campos-Staffico A.M., Dorsch M.P., Barnes G.D., et al. Eight pharmacokinetic genetic variants are not associated with the risk of bleeding from direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients // Front Pharmacol. 2022. Vol. 13. P. 1007113. doi: 10.3389/fphar.2022.1007113
8. 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. Vol. 26, N 5. P. 413–420. doi: 10.1007/s40292-019-00342-4
9. Sychev D.A., Sokolov A.V., Reshetko O.V., 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. Vol. 32, N 9. P. 301–307. doi: 10.1097/FPC.0000000000000483
10. Шаталова Н.А., Мирзаев К.Б., Абдуллаев Ш.П., и др. К вопросу о возможной взаимосвязи между наличием полиморфных вариантов генов цитохромов CYP3A4/5, их метаболической активно-

стью с фармакокинетикой ривароксабана и развитием кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек // Фарматека. 2024. Т. 31. № 1. С. 41–51. EDN: DBBBGF doi: 10.18565/pharmateca.2024.1.41-50

11. 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. Vol. 128, N 2. P. 297–304. doi: 10.1111/bcpt.13488

12. 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. Vol. 17, N 1. P. 59. doi: 10.1186/s40246-023-00506-3

13. Mardi P., Abbasi B., Shafiee A., Afsharmoghaddam T. Pharmacogenetic approach for the prevention of rivaroxaban's ADRs: A systematic review and meta-analysis // *Genet Res (Camb)*. 2023. Vol. 2023. P. 6105320. doi: 10.1155/2023/6105320

14. Li M., Xiao J., Yu T., et al. Analysis of hemorrhagic drug-drug interactions between P-gp inhibitors and direct oral anticoagulants from the FDA Adverse Event Reporting System // *Expert Opin Drug Saf*. 2024. P. 1–9. doi: 10.1080/14740338.2024.2376693

15. Grymonprez M., Carnoy L., Capiou A., et al. Impact of P-glycoprotein and CYP3A4-interacting drugs on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023. Vol. 9, N 8. P. 722–730. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad070

16. Yang S., Xu Y., Zhang Y., et al. Effectiveness and safety of different oral anticoagulants with P-glycoprotein/CYP3A4 Inhibitors: A network meta-analysis // *Curr Pharm Des*. 2024. Vol. 30, N 15. P. 1167–1177. doi: 10.2174/0113816128293940240315073345

17. Сычев Д.А., Черняева М.С., Рожкова М.А., и др. Безопасность прямых оральных антикоагулянтов в лечении фибрилляции предсердий у гериатрических пациентов: фокус на клинически значимые небольшие кровотечения // Фарматека. 2024. Т. 31. № 4. С. 8–23. EDN: VVVGBF doi: 10.18565/pharmateca.2024.4.8-23

18. Sychev D., Mirzaev K., Cherniaeva M., et al. Drug-drug interaction of rivaroxaban and calcium channel blockers in patients aged 80 years and older with nonvalvular atrial fibrillation // *Drug Metab Pers Ther*. 2020. Vol. 35, N3. doi: 10.1515/dmpt-2020-0127

19. Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology studies [электронный ресурс]. Hardy-Weinberg equilibrium calculator. 2008. Дата обращения 14.06.2021. Режим доступа: <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>

REFERENCES

1. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):190–260. (In Russ.) EDN: FUZAAD doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594

2. Sychev DA, Tkacheva ON, Kotovskaya Yu.V., Malaya I.P. Pharmacotherapy in elderly and senile persons. Moscow: LLC Congresschem, 2024. 124 c. [cited: 2024 Jul 2]. Available from: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/Farmakoterapiya_2018.pdf (In Russ.)

3. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(1):1–16. doi: 10.1007/s40262-013-0100-7

4. Bayer Pharma AG. Xarelto (rivaroxaban) summary of product characteristics. cited 2024 Jul 2]. Available at: Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.

5. Zhao T, Chen Y, Wang D, et al. Identifying the dominant contribution of human cytochrome P4502J2 to the metabolism of rivaroxaban, an oral anticoagulant. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(1) 121–129. doi: 10.1007/s10557-020-07129-z

6. 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. doi: 10.1111/jth.13577

7. Campos-Staffico AM, Dorsch MP, Barnes GD, et al. Eight pharmacokinetic genetic variants are not associated with the risk of bleeding from direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients. *Front Pharmacol*. 2022;13:1007113. doi: 10.3389/fphar.2022.1007113

8. 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

9. 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

10. Shatalova NA, Mirzaev KB, Abdullaev ShP, et al. On the possible relationship between the presence of polymorphic variants of cyp3a4/5 cytochrome genes, their metabolic activity with rivaroxaban pharmacokinetics and the development of bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Pharmateca*. 2024;31(1):41–51. EDN: DBBBGF doi: 10.18565/pharmateca.2024.1.41-50

11. 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: 10.1111/bcpt.13488

12. 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

13. Mardi P, Abbasi B, Shafiee A, Afsharmoghaddam T. Pharmacogenetic approach for the prevention of rivaroxaban's ADRs: A systematic review and meta-analysis. *Genet Res (Camb)*. 2023;2023:6105320. doi: 10.1155/2023/6105320

14. Li M, Xiao J, Yu T, et al. Analysis of hemorrhagic drug-drug interactions between P-gp inhibitors and direct oral anticoagulants from the FDA Adverse Event Reporting System. *Expert Opin Drug Saf*. 2024. P. 1–9. doi: 10.1080/14740338.2024.2376693

15. Grymonprez M, Carnoy L, Capiou A, et al. Impact of P-glycoprotein and CYP3A4-interacting drugs on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023;9(8):722–730. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad070

16. Yang S, Xu Y, Zhang Y, et al. Effectiveness and safety of different oral anticoagulants with P-glycoprotein/CYP3A4 Inhibitors: A network meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2024;30(15):1167–1177. doi: 10.2174/0113816128293940240315073345

17. Sychev DA, Chernyaeva MS, Rozhkova MA, et al, Safety of direct oral anticoagulants in the treatment of atrial fibrillation in geriatric patients: focus on clinically significant minor bleeding. *Pharmateca.* 2024;31(4):8–23. EDN: VVVGBF doi: 10.18565/pharmateca.2024.4.8-23

18. Sychev D, Mirzaev K, Cherniaeva M, et al. Drug-drug interaction of rivaroxaban and calcium channel blockers in patients aged 80 years and older with nonvalvular atrial fibrillation. *Drug Metab Pers Ther.* 2020;35(3). doi: 10.1515/dmpt-2020-0127

19. Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology studies [Internet]. Hardy-Weinberg equilibrium calculator 2008 [cited 2021 Jun 14]. Available from: <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>

ОБ АВТОРАХ

***Марина Сергеевна Черняева**, канд. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, строение 1А; ORCID: 0000-0003-3091-7904; eLibrary SPIN: 2244-0320; e-mail: Doctor@cherniaeva.ru
Ирина Артемьевна Константинова; ORCID: 0009-0008-7278-0145; e-mail: keitpuh@gmail.com

Елизавета Константиновна Барановская;
ORCID: 0009-0006-2074-0593; e-mail: elisabeth_b10@mail.ru

Ольга Владимировна Головина, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-8579-7167; eLibrary SPIN: 9287-7074;
e-mail: olenka_golovina@list.ru

Ирина Ивановна Синицина, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-9177-6642; eLibrary SPIN: 3798-6945;
e-mail: sinitsina-irina@mail.ru

Павел Олегович Бочков, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-8555-5969; eLibrary SPIN: 5576-8174;
e-mail: bok-of@yandex.ru

Шерзод Пардабоевич Абдуллаев, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-9001-1499; eLibrary SPIN: 1727-2158;
e-mail: abdullaevsp@gmail.com

Наталья Павловна Денисенко, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-3278-5941; eLibrary SPIN: 5883-6249;
e-mail: natalypilipenko3990@gmail.com

Жаннет Алимовна Созаева; ORCID: 0000-0001-5166-7903;
eLibrary SPIN: 4138-4466; e-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru

Карин Бадавиевич Мирзаев, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-9307-4994; eLibrary SPIN: 8308-7599;
e-mail: karin05doc@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Marina S. Cherniaeva**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; address: Russia, 121359, Moscow, Marshala Timoshenko st., 19, building 1A; ORCID: 0000-0003-3091-7904; eLibrary SPIN: 2244-0320; e-mail: Doctor@cherniaeva.ru
Irina A. Konstantinova, MD; ORCID: 0009-0008-7278-0145; e-mail: keitpuh@gmail.com

Elizaveta K. Baranovskaya, MD; ORCID: 0009-0006-2074-0593; e-mail: elisabeth_b10@mail.ru

Olga V. Golovina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0001-8579-7167; eLibrary SPIN: 9287-7074; e-mail: olenka_golovina@list.ru

Irina I. Sinitsina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-9177-6642; eLibrary SPIN: 3798-6945; e-mail: sinitsina-irina@mail.ru

Pavel O. Bochkov, MD, Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0001-8555-5969; eLibrary SPIN: 5576-8174; e-mail: bok-of@yandex.ru

Sherzod P. Abdullaev, MD, Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0001-9001-1499; eLibrary SPIN: 1727-2158; e-mail: abdullaevsp@gmail.com

Natalia P. Denisenko, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0003-3278-5941; eLibrary SPIN: 5883-6249; e-mail: natalypilipenko3990@gmail.com

Zhannet A. Sozaeva; ORCID: 0000-0001-5166-7903; eLibrary SPIN: 4138-4466; e-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru

Karin B. Mirzaev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-9307-4994; eLibrary SPIN: 8308-7599; e-mail: karin05doc@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Никита Валерьевич Ломакин, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8830-7231; eLibrary SPIN: 8761-0678;
e-mail: Lomakinnikita@gmail.com

Дмитрий Алексеевич Сычев, д-р мед. наук,
профессор, профессор РАН, академик РАН,
Заслуженный деятель науки РФ;
ORCID: 0000-0002-4496-3680;
eLibrary SPIN: 4525-7556; e-mail: dimasychev@mail.ru

AUTHORS' INFO

Nikita V. Lomakin, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8830-7231; eLibrary SPIN: 8761-0678;
e-mail: Lomakinnikita@gmail.com

Dmitry A. Sychev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Professor
of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian
Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-4496-3680; eLibrary SPIN: 4525-7556;
e-mail: dimasychev@mail.ru