

Скрипка Алена Игоревна

**Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий
неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек:
фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и
безопасности дабигатрана**

14.01.05 — Кардиология

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва — 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

член-корр. РАН, доктор
медицинских наук, профессор

Фомин Виктор Викторович

член-корр. РАН, доктор
медицинских наук, профессор

Сычев Дмитрий Алексеевич

Официальные оппоненты:

Андреев Денис Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, заведующий кафедрой

Михин Вадим Петрович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №2, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» апреля 2021 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2021г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) занимает одну из лидирующих позиций в структуре нарушений ритма сердца: ее распространенность во всем мире приближается к 3% [Chugh S.S. с соавт., 2014; Pistoia F. с соавт., 2016]. Несмотря на достаточно высокую изученность вопроса остается ряд спорных моментов, прежде всего в вопросах терапии и профилактики осложнений ФП. Одним из наиболее острых вопросов, обсуждаемых клиницистами, продолжает быть антикоагулянтная терапия – как добиться максимальной эффективности и безопасности препарата.

Также следует выделить такой фактор высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, как хроническая болезнь почек (ХБП), чья распространённость в популяции также достаточно высока [Kiuchi M.G., 2018; Turakhia M.P. с соавт., 2018]. Сочетание ФП и ХБП приводит к еще большей частоте развития ишемического инсульта (ИИ), тромбозам и смертности [Alonso A. с соавт., 2011; Nelson S.E. с соавт., 2012]. В исследовании ATRIA авторы выявили ассоциацию между протеинурией и более высокими рисками тромбозам, а также взаимосвязь прогрессирующего ухудшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с повышенным риском развития ИИ [Go, A.S. с соавт., 2001].

В поиске потенциальных факторов, влияющих на безопасность и эффективность антикоагулянтной терапии, в качестве инструмента персонализированного подхода исследователями было предложено проведение фармакокинетического и фармакогенетического тестирования. Ряд исследований продемонстрировали влияние различных аллельных вариантов генов *CES1* и *ABCB1* на метаболизм лекарства, его биодоступность, индивидуальную вариабельность концентраций активного метаболита дабигатрана в крови [Pare G. и соавт., 2013; Dimatteo C., 2016]. В крупномасштабном исследовании RE-LY при изучении связи с геморрагическими осложнениями было установлено, что

минорный аллель *CES1 SNP* (single nucleotide polymorphism) *rs2244613* связан с более низким риском любого кровотечения у пациентов, принимавших дабигатран [Pare G. и соавт., 2013]. Также были получены данные о том, что риск развития геморрагического события удваивался при достижении остаточной равновесной концентрации дабигатрана (C_{SSmin}) 210 нг/мл и более, в то же время риск ишемического инсульта удваивался при C_{SSmin} менее 28 нг/мл.

Среди пациентов российской популяции с ХБП и ФП, получающих антикоагулянтную терапию дабигатраном, фармакогенетические и фармакокинетические исследования не проводились. Проанализировав течение ФП и ХБП, потенциальные факторы, ассоциированные с рисками кровотечений и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и исследовав фармакогенетические и фармакокинетические характеристики, появится возможность персонализировано подойти к назначению дабигатрана, и, таким образом, добиться максимальной эффективности и безопасности применения препарата.

Степень разработанности темы

Автором проделана большая работа по клиническому обследованию, лечению и длительному наблюдению 112 пациентов с ФП и ХБП, получающих антикоагулянтную терапию дабигатраном. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Цель исследования

Усовершенствовать подход к прогнозированию эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии дабигатраном пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек на основе фармакогенетических и фармакокинетических исследований.

Задачи исследования:

1. Проанализировать влияние клинических характеристик на возникновение геморрагических и тромбоемболических осложнений при приеме дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП.
2. Оценить влияние носительства различных аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *CES1* и *ABCB1* на уровни остаточной равновесной концентрации дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП.
3. Сравнить уровни остаточной равновесной концентрации дабигатрана на различных стадиях ХБП у пациентов с ФП.
4. Рассмотреть влияние фармакогенетических и фармакокинетических факторов на риск развития геморрагических и тромбоемболических событий у данной группы больных.

Научная новизна исследования

Впервые проведено проспективное наблюдательное исследование с проведением фармакогенетического тестирования среди пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек наряду с оценкой риска кровотечений и тромбоемболических осложнений на фоне приема дабигатрана. В отечественной практике впервые исследовано влияние носительства полиморфизмов генов *CES1* и *ABCB1* как на фармакокинетику дабигатрана, так и на связанные с ними риски развития нежелательных побочных явлений. Было продемонстрировано отсутствие влияния отобранных полиморфизмов генов на остаточную равновесную концентрацию и риски геморрагических и тромбоемболических событий.

Теоретическая и практическая значимость работы

Была продемонстрирована сопоставимая безопасность двух доз дабигатрана 110 и 150 мг 2 раза в сутки у пациентов с ФП и ХБП. Были выявлены и проанализированы факторы, оказывающие достоверно значимое влияние на риски

геморрагических осложнений при приеме дабигатрана. Были получены результаты значимого влияния носительства минорного аллеля *CC rs2244613 CES1* на остаточную концентрацию дабигатрана, скорректированную по дозе. Не было выявлено значимого влияния носительства полиморфизмов генов *ABCB1* и *CES1* на тромбоэмболические и геморрагические осложнения. Исследование фармакогенетики и фармакокинетики пациентов с ФП и ХБП может стать основой для разработки алгоритмов персонализации применения дабигатрана у подобной группы пациентов.

Методология и методы исследования

Проведено открытое нерандомизированное неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование. В ходе проведения работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой материала.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клиническими характеристиками, значимо влияющими на остаточную равновесную концентрацию дабигатрана, являются уровень клиренса креатинина (КК), стадия ХБП и сопутствующий прием амиодарона.
2. Фармакокинетика дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП 3А и 3В стадиями зависит от генотипа по полиморфному маркеру *rs2244613* гена *CES1*, кодирующего фермент, метаболизирующий дабигатран. В тоже время полиморфизмы *rs1045642 (C3435T)* и *rs4148738* гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин, не влияют на фармакокинетику дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП.
3. Не было получено влияния носительства полиморфизмов генов *ABCB1* и *CES1*, а также уровня остаточной равновесной концентрации дабигатрана на риски развития нежелательных явлений, что указывает на отсутствие необходимости проведения генотипирования и фармакокинетического исследования для прогнозирования рисков геморрагических и тромбоэмболических событий.

4. Обе дозы дабигатрана показали аналогичную безопасность и эффективность при долгосрочном приеме пациентами с ФП и ХБП 3А и 3В стадиями.

Степень достоверности и апробация диссертации

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, являются достоверными и подтверждаются достаточным количеством наблюдений и современными методами исследования. С помощью современных методов обработки информации и статистического анализа был проведен статистический анализ и интерпретация полученных данных. Была проведена проверка достоверности первичной документации (копии выписок из историй болезней, журнал учета больных, база данных, протоколы лабораторных и инструментальных исследований). Апробация диссертации состоялась 11 сентября 2020 г. на научно-методическом заседании кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в определении темы, разработке дизайна исследования, наборе пациентов, обследовании, подбор дозы дабигатрана согласно инструкции по применению, динамическом наблюдении за больными. Автором самостоятельно проводилась подготовка биологического материала пациентов для дальнейшего проведения фармакокинетического и фармакогенетического исследования (забор крови, центрифугирование, заморозка плазмы, транспортировка в лабораторию). Интерпретация полученных данных, а также их статистическая обработка проводилась Скрипка А.И. Автору принадлежит определяющая роль в обсуждении результатов в научных публикациях и выступлениях на конференциях по теме диссертации.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в работе терапевтического отделения Клиники факультетской терапии №1 им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебном процессе на кафедре факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностям: 14.01.05 — «кардиология», 14.03.06 — «фармакология, клиническая фармакология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — 11, 13, 14, 15 пунктам паспорта кардиологии и 4,7,14,18 пунктам паспорта клинической фармакологии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий» (в том числе 2 статьи представлены в международной базе данных Scopus), 2 статьи представлены в международных базах данных Scopus и Web of Science, 1 монография.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы.

Диссертация изложена на 132 страницах машинописи, включает 24 таблицы и 25 рисунков. В списке литературы указано 106 источников: 14 отечественных и 92 иностранных.

Методы статистической обработки

С помощью программы MS Excel проводился набор базы данных пациентов. Статистический анализ данных проводился с помощью программ MS Excel и в программе R 3.4.3 с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для определения нормальности распределения использовался тест Шапиро-Уилкса. Между двумя группами независимых выборок оценка достоверности различий по параметрическим показателям проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. В случае непараметрических критериев определение достоверности различий осуществлялось с помощью точного критерия Фишера и теста χ^2 Пирсона. Для оценки динамики показателей на фоне лечения и групп сравнения использовался непараметрический тест Вилкоксона, критерий Краскела-Уоллеса. При вероятности ошибки $p < 0,05$ значения считались достоверными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая диссертационная работа представляет собой открытое нерандомизированное проспективное наблюдательное неинтервенционное когортное исследование, состоявшее из 2-х этапов: отбора пациентов и наблюдения в динамике с анализом полученных данных. В исследование включали как мужчин, так и женщин старше 18 лет с ФП и риском по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балла для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин, ХБП 3 стадии, получающих антикоагулянтную терапию дабигатраном в полной или малой дозе. Не включали в исследование пациентов, не достигших возраста 18 лет, имеющих протезированные клапаны или средней тяжести/тяжелый митральный стеноз, имеющих обратимые причины ФП или состояния, сопровождающиеся повышением риска возникновения геморрагических событий (в т.ч. сопутствующий прием антиагрегантных препаратов, анемия (Hb < 100 г/л) или тромбоцитопения (< 100x10⁹/л) любой этиологии, ВЧК в анамнезе или массивное кровотечение другой локализации в предшествующие 3 месяца). Не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией: с онкологическими заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани,

заболеваниями крови, с выраженной печеночной (класс В и С по Чайлд-Пью) или почечной недостаточностью и $КК < 30$ мл/мин, а также пациенты, длительно принимающие препараты с доказанным нефротоксическим действием (в т. ч. НПВС).

Всего было включено 112 пациентов, которые вошли в первичный анализ. Однако в процессе наблюдения по разным причинам (самыми частыми стали отсутствие возможности регулярных посещений клиники и заменой дабигатрана на другой ПОАК) выбыло 15 пациентов. Таким образом, анализ в динамике проводился по 97 пациентам.

У всех больных при включении в исследование собирали подробный анамнез, проводили тщательный осмотр, стратификацию рисков инсульта и системных ТЭО, а также кровотечений по шкалам CHA_2DS_2-VASc и $HAS-BLED$, соответственно. Оценивали исходную фильтрационную функцию почек по расчетным формулам для определения $КК$ (по Кокрофту-Голту) и $СКФ$ (по $СКД-EPI$) с использованием уровня креатинина сыворотки крови. На 5й день постоянного приема дабигатрана проводился забор крови, ее центрифугирование и получение плазмы с дальнейшим проведением фармакогенетического и фармакокинетического (определение остаточной равновесной концентрации дабигатрана) тестирований. Были выбраны и проанализированы аллельные варианты и генотипы CC , CT и TT по однонуклеотидным полиморфизмам $rs1045642$ ($C3435T$) и $rs4148738$ гена $ABCB1$ и $rs2244613$ гена $CES1$. Для этого использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System с помощью наборов "SNP-Скрин". Остаточная концентрация дабигатрана определялась с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Всем пациентам исходно регистрировали ЭКГ и проводили ЭхоКГ (для исключения клапанной этиологии ФП). Учитывали наличие сопутствующей патологии (АГ, ИБС, ХСН, СД и другие) и анализировали получаемую пациентами терапию. При необходимости направляли на дополнительные лабораторные/инструментальные исследования (анализы крови

на содержание железа, витамина В12, фолиевой кислоты, ТТГ, Т4 свободный, ЭГДС и др.), не являвшиеся обязательными для всех участников исследования. На повторных визитах (1 раз в 3 месяца) оценивали динамику изменения почечных показателей и корректировали модифицируемые факторы риска. Кроме того, регистрировались все тромбоемболические, геморрагические осложнения и другие нежелательные побочные реакции. Оценка степени тяжести кровотечений проводилась в соответствии с критериями Международного общества по проблемам тромбоза и гемостаза ISTH. Медиана наблюдения составила 20 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты, включенные в исследование, были поделены на 2 сопоставимые между собой группы в зависимости от назначенной дозы дабигатрана: 150 мг 2 раза/сутки (Д150) и 110 мг 2 раза/сутки (Д110). Основные исходные клинические характеристики включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1. Пациенты, получающие сниженную дозу дабигатрана, были старше, что подтверждает тот факт, что основным и практически единственным поводом для снижения дозы было достижением возраста 80 лет. Среди пациентов, получающих сниженную дозу дабигатрана, наблюдалось достоверно большее количество лиц с более высокими баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc ($p=0,005$) В группе пациентов Д110 достоверно больше было пациентов с большим баллом по шкале геморрагических осложнений HAS-BLED ($p<0,0001$). В группе Д110 наблюдалось достоверно больше пациентов с КК ≤ 50 мл/мин (32% против 14%, $p<0,0001$). По остальной сопутствующей патологии (АГ, ИБС, ИМ, ХСН, СД) группы достоверно между собой не различались ($p>0,05$).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов.

| Показатель | Д110 (n = 49) | Д150 (n = 63) | Всего (n = 112) | p |
|---|------------------|------------------|--------------------|-------------------|
| Мужчина | 19 (38,7%) | 24 (38,1%) | 43 (38,4%) | 1 |
| Женщина | 30 (61,3%) | 39 (61,9%) | 69 (61,6%) | |
| Средний возраст, лет | 80 (70-89) | 69 (51-81) | 75 (51-89) | <0,001 |
| ИМТ, кг/м ² | 29 ± 5,5 | 30,4 ± 5,7 | 29,8 ± 5,6 | 0,24 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc, 0-2 балла | 3 (6,1%) | 15 (23,8%) | 18 (16,1%) | 0,005 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc, 3 балла | 8 (16,3%) | 17 (26,9%) | 25 (22,3%) | |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc, 4-7 баллов | 38 (77,5%) | 31 (49,2%) | 69 (61,6%) | |
| HAS-BLED, 0 баллов | 1 (2,04%) | 20 (31,7%) | 21 (18,7%) | <0,0001 |
| HAS-BLED, 1 балл | 45 (91,8%) | 41 (65,1%) | 86 (76,7%) | |
| HAS-BLED, 2 балла | 3 (6,1%) | 2 (3,2%) | 5 (4,5%) | |
| АГ | 48 (97,9%) | 60 (95,2%) | 108 (96,4%) | 0,63 |
| ИБС | 15 (30,6%) | 18 (28,6%) | 33 (29,5%) | 0,83 |
| ИМ в анамнезе | 5 (10,2%) | 4 (6,3%) | 9 (8%) | 0,5 |
| ХСН (ФВ≤40%) | 9 (18,4%) | 6 (9,5%) | 15 (13,4%) | 0,263 |
| СД | 16 (32,6%) | 21 (33,3%) | 37 (33%) | 1 |
| ОНМК/ТИА в анамнезе | 2 (4,1%) | 1 (1,6%) | 3 (2,6%) | 0,73 |
| СЗА (СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м ²) | 32 (65,3%) | 51 (80,9%) | 83 (74,1%) | 0,082 |
| СЗВ (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м ²) | 17 (34,7%) | 12 (19,1%) | 29 (25,9%) | |
| КК ≤50 мл/мин | 32 (65,3%) | 14 (22,2%) | 46 (41,1%) | <0,0001 |
| КК >50 мл/мин | 17 (34,7%) | 49 (77,8%) | 66 (58,9%) | |

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КК – клиренс креатинина; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СЗА – СЗВ – стадии ХБП; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Пациенты, получающие сниженную дозу дабигатрана, имели достоверно более низкие исходные показатели почечной функции: КК по Кокрофту-Голту ($p < 0,0001$) и СКФ (по СКД-ЕРІ) ($p = 0,002$) (табл. 2).

Таблица 2. Исходные значения почечной функции пациентов.

| Показатель, единицы измерения | Группа Д110 (n=49) | Группа Д150 (n=63) | Всего (n=112) | p |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Креатинин сред., медиана и диапазон, мкмоль/л | 108,9 ± 17,9 105 (85-160,8) | 106,1 ± 18,05 104 (77,7-160,5) | 107,3 ± 17,9 105 (77,7-160,8) | 0,4 |
| СКФ (СКD-EPI) сред., медиана и диапазон, мл/мин/1,73 м ² | 48 ± 7,5 48 (31-60) | 52,6 ± 7,43 53 (37-67) | 50,6 ± 7,8 52 (31-67) | 0,002 |
| КК (по Кокрофту-Голту) сред., медиана и диапазон, мл/мин | 48,2 ± 10,5 48 (30-78) | 61 ± 14,4 59 (37-109) | 52,5 (30-109) 55,4 ± 14,3 | <0,0001 |

В нашей работе мы оценили динамику показателей фильтрационной функции почек (креатинина, СКФ по СКD-EPI, КК по Кокрофту-Голту) по исходным и конечным значениям у пациентов в зависимости от дозы дабигатрана и стадии ХБП. Было обнаружено, что в группе пациентов с ХБП 3А было отмечено значимое снижение СКФ (54,2±5,2 и 57,2±10,43 мл/мин/1,73 м², p=0,044), при этом в группе с ХБП 3В наблюдалась тенденция к снижению КК (44,3±11 и 41,6±12,7 мл/мин, p=0,047) (табл. 3). По уровню креатинина, СКФ по СКD-EPI и КК в группах, получающих дабигатран 110 и 150 мг 2 раза/сутки, не было выявлено статистически значимой динамики (p>0,05).

Таблица 3. Исходные и конечные значения показателей почечной функции у пациентов в зависимости от стадии ХБП.

| | ХБП 3А ст. | | | ХБП 3В ст. | | |
|---|--------------------|-------------------|--------------|--------------------|-------------------|------|
| | Начальное значение | Конечное значение | p | Начальное значение | Конечное значение | p |
| Креатинин, мкмоль/л | 102,7±15,3 | 99,2±16,8 | 0,17 | 120,5±18,7 | 118,2±17,9 | 0,52 |
| СКФ (СКD-EPI), мл/мин/1,73 м ² | 54,2±5,2 | 57,2±10,4 | 0,044 | 40,2±3,07 | 40,6±3,7 | 0,48 |

| | | | | | | |
|------------|-----------|------------|------|---------|-----------|--------------|
| КК, мл/мин | 59,2±13,3 | 59,02±16,2 | 0,49 | 44,3±11 | 41,6±12,7 | 0,047 |
|------------|-----------|------------|------|---------|-----------|--------------|

104 пациентам было проведено фармакогенетическое тестирование по выбранным полиморфизмам генов *ABCB1* и *CES1*. Полученное распределение генотипов по *CES1 rs2244613* ($p=0,6$) и *ABCB1 rs1045642* ($p=0,073$), *rs4148738* ($p=0,52$) подчиняется закону Харди–Вайнберга, что говорит о репрезентативности выборки. Распределение по генотипам среди пациентов представлено в таблице 4.

Таблица 4. Распределение пациентов по генотипам *ABCB1* и *CES1* и аллелям.

| Ген | SNP | Генотип | n (%, 95% CI) | Минорный аллель | Частота минорного аллеля (%) | Равновесие Харди- Вайнберга |
|--------------|------------------------------|---------|---------------------|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| <i>ABCB1</i> | <i>rs1045642</i> (C3435T) | CC | 19 (18,3%) | C | 47,6 | 0,073 |
| | | CT | 61 (58,6%) | | | |
| | | TT | 24 (23,1%) | | | |
| <i>ABCB1</i> | <i>rs4148738</i> | CC | 15 (14,4%) | C | 39,9 | 0,52 |
| | | CT | 53 (51%) | | | |
| | | TT | 36 (34,6%) | | | |
| <i>CES1</i> | <i>rs2244613</i> | AA | 62 (64,6%) | C | 22,1 | 0,6 |
| | | AC | 29 (30,2%) | | | |
| | | CC | 5 (5,2%) | | | |

Что касается носительства минорного аллеля полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*, то оно составило 22,1%.

В обеих группах пациентов наблюдалась высокая межиндивидуальная вариабельность остаточной равновесной концентрации дабигатрана: (0-771,7 нг/мл, среднее значение – 92 нг/мл). Для проведения дальнейших расчетов остаточная концентрация дабигатрана была скорректирована относительно суточной дозы лекарственного средства (C/D). При анализе факторов, потенциально влияющие на плазменные концентрации дабигатрана, было

обнаружено, что пациенты с большим количеством баллов по шкале HAS-BLED имели достоверно выше уровни C/D (рис. 1).

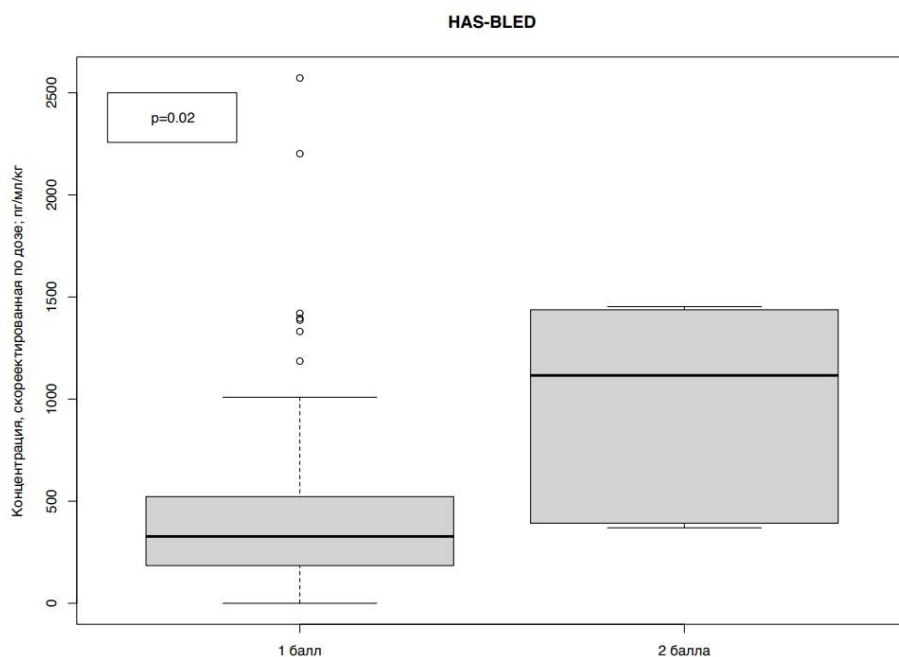


Рисунок 1. Влияние количества баллов по шкале **HAS-BLED** на C/D дабигатрана.

Плазменная концентрация дабигатрана в значительной степени зависела от стадии ХБП: более высокий уровень C/D наблюдался у пациентов с 3В стадией ХБП в сравнении с 3А стадией ($535,3 \pm 320,8$ против $433,07 \pm 454,9$ пг/мл/кг, $p=0,0085$). Также в группе пациентов с $КК \leq 50$ мл/мин значения C/D были достоверно ниже, чем у остальных пациентов ($541,8 \pm 392,1$ против $402,2 \pm 440$ пг/мл/кг, $p=0,0085$) (рис. 2).

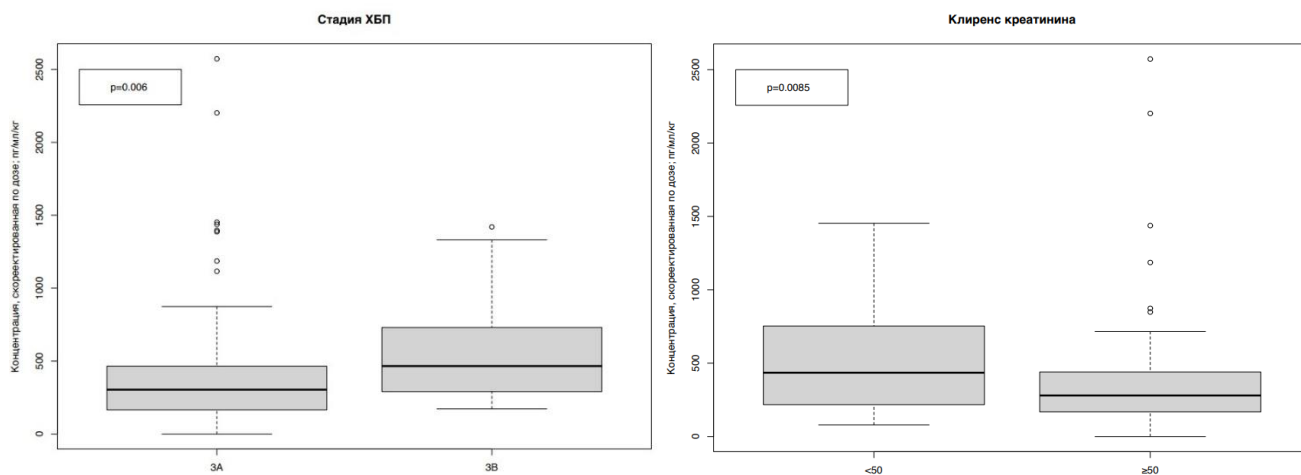


Рисунок 2. Влияние стадии ХБП и КК на C/D дабигатрана.

Регрессионный анализ, проведенный для оценки потенциальных предикторов остаточной концентрации дабигатрана, скорректированной по дозе, показал, что только значения СКД-ЕПІ значительно повлияли на значения C/D ($R^2=4,5\%$, $F=5,461$, бета = $-0,234$, $p=0,022$) (рис. 3).

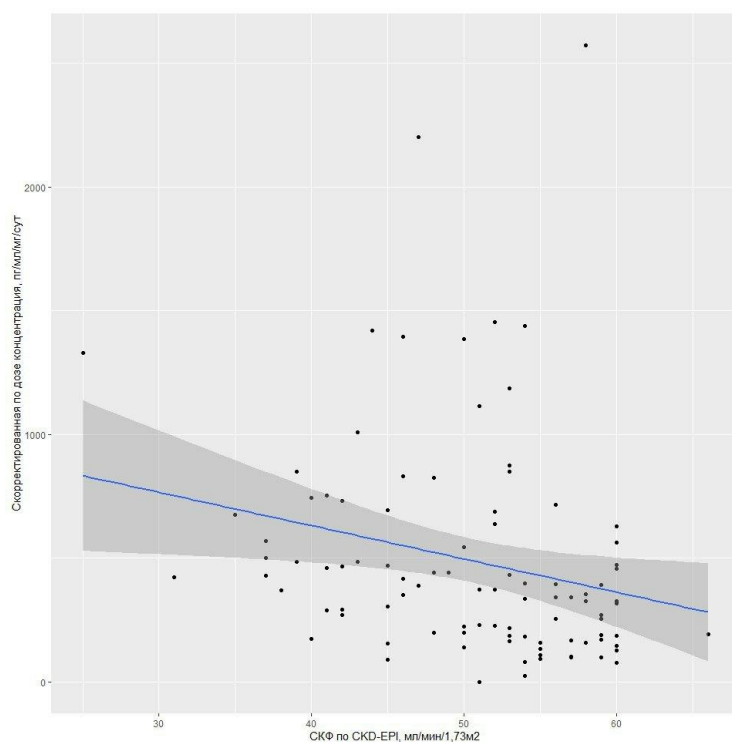


Рисунок 3. Зависимость концентрации дабигатрана в плазме от СКФ (линейный регрессионный анализ).

Также было проанализировано влияние совместного приема субстратов и ингибиторов P-гр и CYP3A4 на фармакокинетику дабигатрана. Отсутствие значимых различий между группами, принимающих и не принимающих субстраты и ингибиторы CYP3A4 подтверждает факт, что дабигатран не метаболизируется ферментами микросомального окисления печени цитохрома P450. В то же время было выявлено, что в группах пациентов, принимающих ингибиторы P-гр (амиодарон), имели достоверно выше C/D ($625,9 \pm 609,4$ против $416,5 \pm 355,26$ пг/мл/кг, $p=0,04$) (рис. 4). При оценке влияния на остаточную концентрацию дабигатрана совместного приема с субстратами P-гр статистически значимых различий выявлено не было.

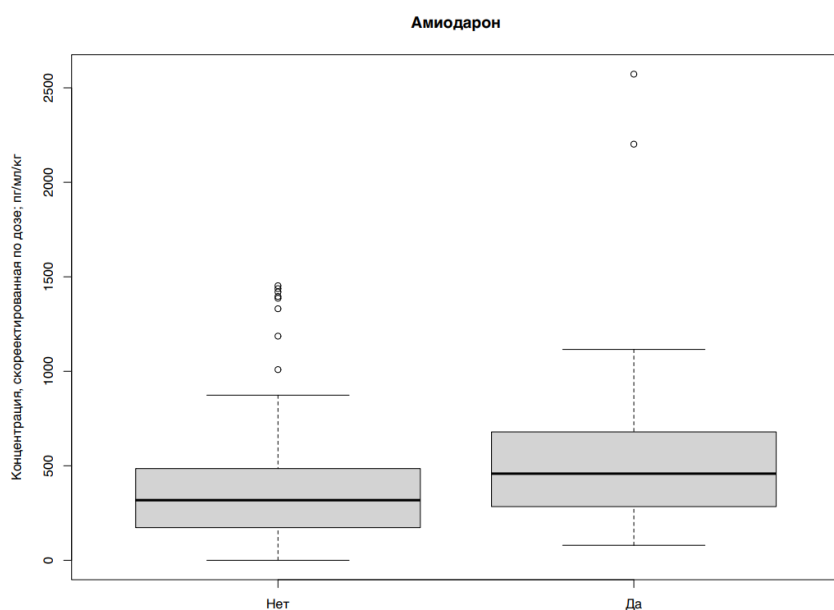
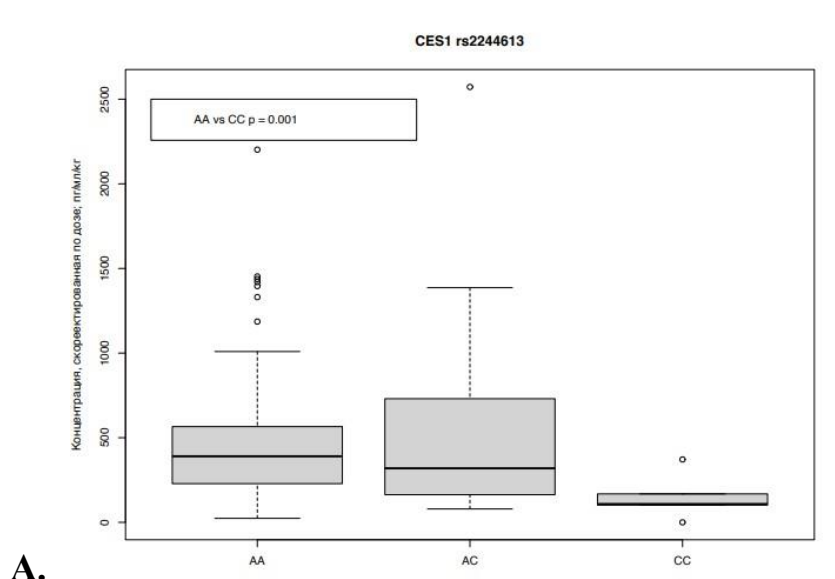
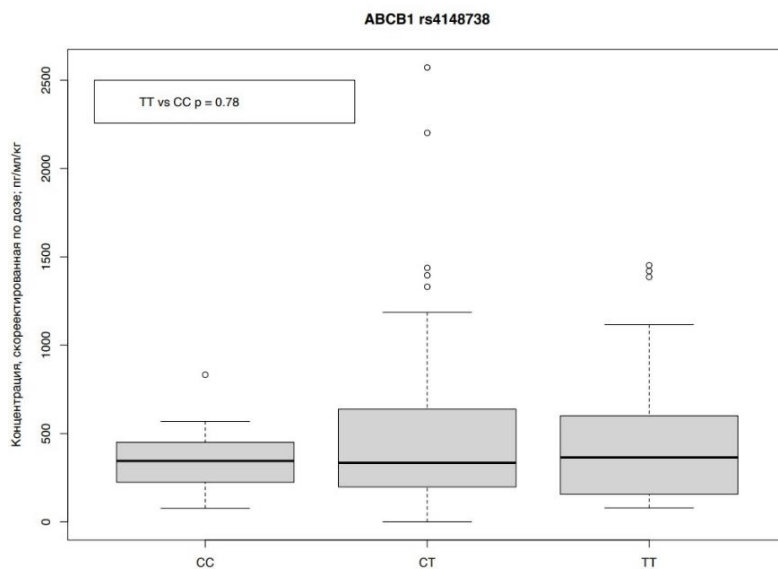


Рисунок 4. Влияние совместного приема амиодарона на C/D дабигатрана.

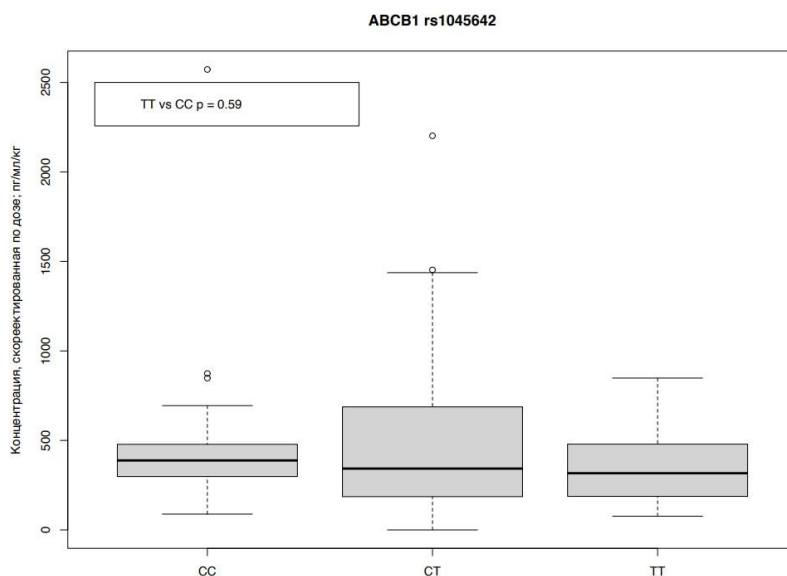
Следующей задачей было оценить влияние носительства полиморфизмов генов *ABCB1* и *CES1* на остаточную концентрацию дабигатрана. Нами было выявлено отсутствие существенного влияния полиморфизмов гена *ABCB1* на C/D ($p > 0,05$) (рисунок 5, В, С). Что касается полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*, то было обнаружено достоверно значимое влияние генотипа на фармакокинетику дабигатрана: у 5 пациентов с генотипом *CC* значения C/D были значительно ниже, чем у пациентов с *AC* или *AA* генотипом (143 ± 115 против $489,2 \pm 492,4$ и $496,7 \pm 412,2$ пг/мл/кг, $p=0,034$, *AA* против *CC* генотипа, $p=0,001$) (рис. 5, А).



А.



В.



С.

Рисунок 5. Скорректированные остаточные концентрации дабигатрана в плазме относительно генотипов: *CES1 rs2244613* (А); *ABCB1: rs4148738* (В) и *rs1045642* (С)

Также мы оценили совокупный эффект этих аллелей с предполагаемым влиянием на фармакокинетику дабигатрана. Каждый пациент получил 1 балл за *TT* или *CT* аллели *rs1045642*, *CC* или *CT* аллели *rs4148738*, и *AA rs2244613* с максимальным баллом 3 за все перечисленные варианты аллелей (рис. 6). Нами не было обнаружено достоверного влияния совокупного носительства аллелей на *C/D*.

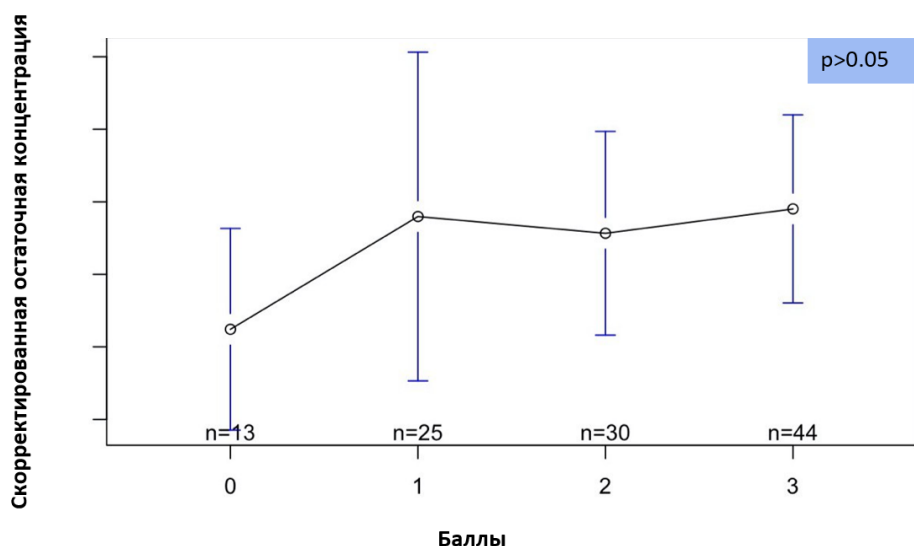


Рисунок 6. Совокупное влияние генотипов на скорректированные по дозе остаточные равновесные концентрации дабигатрана.

За весь период наблюдения (медиана наблюдения 20 месяцев) было зафиксировано 21 гемorragическое событие у 18 пациентов: 14 малых кровотечений, наиболее частое из которых были кожные петехии, 4 клинически значимых и 3 больших кровотечения (1 - с летальным исходом) (рис. 7).

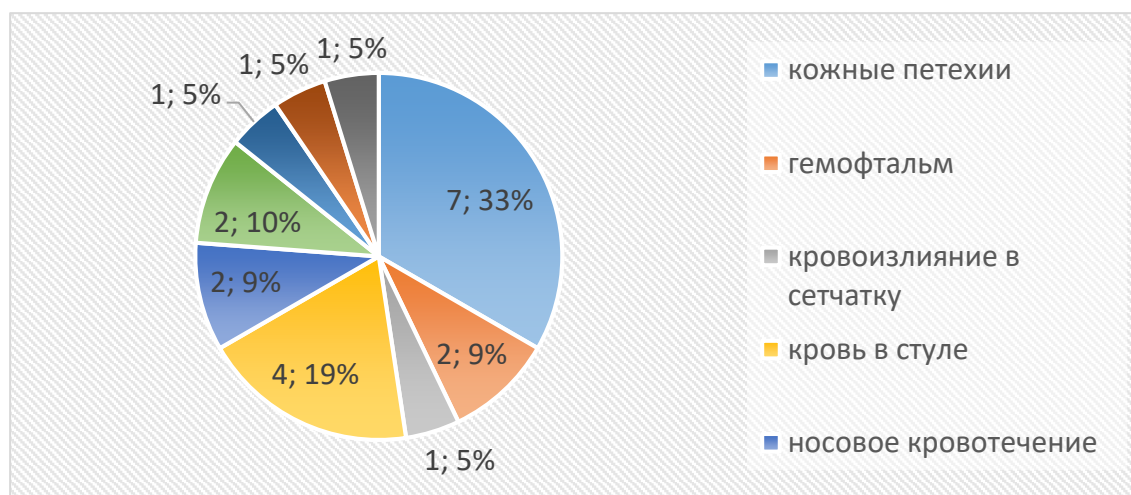


Рисунок 7. Структура гемorragических осложнений.

Наиболее значимые различия между группами выявлены в отношении калия ($5,08 \pm 0,62$ ммоль/л против $4,7 \pm 0,68$ ммоль/л, $p=0,016$), мочевой кислоты ($416 \pm 107,54$ мкмоль/л против $342,7 \pm 91,7$ мкмоль/л, $p=0,027$), имеющейся гипертриглицеридемии ($p=0,022$), гиперурикемии ($p=0,04$) и гиперкалиемии

($p=0,048$). При сравнении групп между собой по уровню СКФ и КК в группе пациентов, перенесших кровотечения, эти показатели оказались ниже, а в случае с креатинином - выше. Однако между группами не было обнаружено ни одного достоверного различия ($p > 0,05$).

Несмотря на то, что у пациентов с геморрагическими событиями по сравнению с теми, у кого их не произошло, показатели C_{SSmin} и C/D оказались выше, данное различие не достигло статистической значимости ($p=0,739$ и $p=0,342$, соответственно, таблица 5).

Таблица 5. Сравнительная характеристика по фармакокинетическим показателям в группах пациентов с геморрагическими событиями и без

| Характеристика | Без кровотечений (n = 94) | С кровотечением (n = 18) | p |
|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------|
| Смин, медиана и диапазон, нг/мл | 89,25 0-771,7 | 94,75 17,4-431,2 | 0,739 |
| C/D, медиана и диапазон, пг/мл/кг | 330,21 0-2572,33 | 430,68 79,33-1437,33 | 0,342 |

Нами были проанализированы пациенты с геморрагическими событиями в анамнезе на предмет носительства полиморфизмов генов *ABCB1* и *CES1*. Достоверно значимого влияния носительства полиморфизмов *rs2244613*, *rs1045642* и *rs4148738* вышеуказанных генов на риски развития геморрагических осложнений выявлено не было. Однако следует отметить, что носительство доминантного аллеля (*AA* и *AC*, соответственно) по полиморфизму *rs2244613* гена *CES1* у лиц с геморрагическими осложнениями составило 100% (рис. 8). Косвенно можно говорить о том, что носительство минорного аллеля *CC* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* может быть ассоциировано с более низким риском геморрагических осложнений.

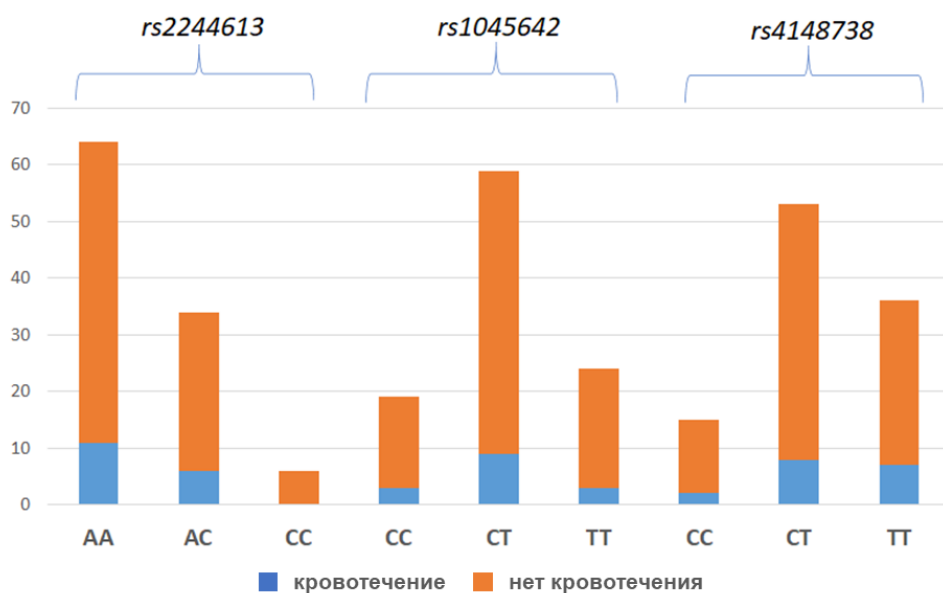


Рисунок 8. Влияние носительства полиморфизмов генов на риск кровотечений.

За весь период наблюдения было зарегистрировано 2 тромбоемболических события у 2 пациентов (1 – атеротромботический инсульт в первые сутки после проведенной каротидной эндартерэктомии и 1 – ТЭЛА).

В процессе исследования мы оценили предсказательную возможность таких генетических детерминант, как полиморфизмы генов *CES1* и *ABCB1*, играющих немаловажную роль в метаболизме дабигатрана. Это может быть связано, как с недостаточной мощностью нашего исследования и небольшим количеством событий, так и с различием между российской и европейской популяцией. Тем не менее, в нашем исследовании подтвердилось достоверное влияние носительства минорного аллеля полиморфизма *rs2244613* на остаточную равновесную концентрацию дабигатрана, скорректированную по дозе. Более того, ни один из пациентов с геморрагическим событием не был носителем данного аллеля, определяющего более низкую концентрацию антикоагулянта.

Полученные в ходе исследования данные могут стать очередным шагом на пути к персонализированному назначению пероральных антикоагулянтов, а именно к значительному снижению риска геморрагических осложнений.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ФП и ХБП риск развития геморрагических осложнений взаимосвязан с повышением уровня сывороточного калия ($p=0,016$) и мочевой кислоты ($p=0,027$), а также снижением фракции выброса левого желудочка ($p=0,026$). Уровни скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и клиренса креатинина (КК) не оказывали влияния на риски развития геморрагических осложнений ($p>0,05$).
2. Носительство минорного аллеля *CC rs2244613 CES1* у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) сопровождалось снижением остаточной равновесной концентрации дабигатрана, скорректированной по дозе ($p=0,001$). Не было получено влияния носительства полиморфизмов гена *ABCB1* на фармакокинетику дабигатрана.
3. У пациентов с ФП и ХБП 3А и 3В стадиями наблюдалась высокая вариабельность остаточной равновесной концентрации дабигатрана (0-771,7 нг/мл). Остаточная концентрация дабигатрана, скорректированная по дозе (C/D), была достоверно выше у пациентов с КК <50 мл/мин ($p=0,0085$).
4. Не было получено влияния носительства полиморфизмов генов *ABCB1* и *CES1*, а также уровня остаточной равновесной концентрации дабигатрана на риски развития геморрагических и тромбоемболических осложнений ($p>0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом отсутствия различий в фармакокинетики дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 3А и 3В стадией, получающих дозы 110 мг х 2 раза/сутки и 150 мг х 2 раза/сутки, целесообразно выбирать дозу препарата на основании оценки общего сердечно-сосудистого риска и других факторов риска кровотечений, а также избегать снижения дозы препараты всем без исключения пациентам с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

2. Рутинное выполнение фармакогенетического тестирования по полиморфизмам генов *ABCB1* и *CES1* для прогнозирования безопасности антикоагулянтной терапии дабигатраном в настоящее время не является необходимым.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Скрипка А. И.**, Бочков П. О., Акмалова К. А., Шевченко Р. В., Крупенин П. М., Когай В. В., Листратов А. И., Крайняя А. С., Напалков Д. А., Гуринович О. С., Соколова А. А., Фомин В. В., Сычев Д. А. Безопасность применения дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: фармакокинетические и фармакогенетические аспекты // **Медицинский совет.** – 2019. – №21. – С. 65-73. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-21-65-73.
2. **Скрипка А.И.**, Бучнева А.В., Ванхин В.В., Лисянская Н.В., Бабырэ В.В., Сенчихин П.В., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. Клиническое наблюдение: туберкулезный миоперикардит в практике врача кардиолога // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** – 2018. – Т. 5, №14. – С. 691-698. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-691-698.
3. **Скрипка А. И.**, Крупенин П. М., Бочков П. О., Акмалова К. А., Когай В. В., Соколова А. А., Напалков Д. А., Сычев Д. А. Влияние полиморфизмов *CES1* и *ABCB1* на уровни остаточной равновесной концентрации и геморрагические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек // **Фармакогенетика и фармакогеномика.** – 2019. – №2. – С. 29-30. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10056.
4. **Скрипка А. И.**, Когай В. В., Листратов А. И., Соколова А. А., Напалков Д. А., Фомин В. В. Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике // **Терапевтический архив.** – 2019. – Т. 91, №7. – С. 111-120. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000045.
5. Напалков Д. А., Соколова А. А., Габитова М. А., Даабуль И. С., Колпачкова Е. В., Крупичка К. С., **Скрипка А. И.** Прямые оральные антикоагулянты. Справочник кардиолога. Издательский дом "АБВ-пресс" (Москва).

6. Соколова А. А., Скрипка А. И. Прямые оральные антикоагулянты: первая подушка безопасности // **Медицинский совет**. – 2019. – №5. – С. 6-12. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-5-6-12.
7. **Skripka A.**, Sychev D., Bochkov P., Shevchenko R., Krupenin P., Kogay V., Listratov A., Krainyaya A., Gurinovich O., Sokolova A., Napalkov D. and Fomin V. Factors affecting trough plasma dabigatran concentrations in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease // **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**. – 2020. – №27. – С. 151–156. DOI: 10.1007/s40292-020-00373-2.
8. Sychev D., **Skripka A.**, Ryzhikova K., Bochkov P., Shevchenko R., Krupenin P., Ivashchenko D., Kogay V., Listratov A., Krainyaya A., Gurinovich O., Sokolova A., Napalkov D. and Fomin V. Effect of CES1 and ABCB1 genotypes on the pharmacokinetics and clinical outcomes of dabigatran etexilate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease // **Drug Metabolism and Personalized Therapy**. – Т. 35, №1. DOI: 10.1515/dmpt-2019-0029.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

C/D – остаточная концентрация дабигатрана, скорректированная по дозе

C_{SSmin} – остаточная равновесная концентрация

ISTH – (International Society on Thrombosis and Haemostasis) Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза

SNP – (single nucleotide polymorphism) однонуклеотидный полиморфизм

АГ – артериальная гипертензия

Д110 – группа пациентов, получающих дабигатран 110 мг 2р/сутки

Д150 – группа пациентов, получающих дабигатран 150 мг 2р/сутки

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда

КК – клиренс креатинина

НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

С3А – С3В – стадии ХБП

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТЭО – тромбоемболические осложнения

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография