

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Фомин Виктор Викторович

член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Сычев Дмитрий Алексеевич

Москва - 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
Актуальность проблемы.....	5
Степень разработанности темы.....	7
Цель исследования.....	7
Задачи исследования.....	7
Научная новизна исследования.....	8
Практическая значимость исследования.....	8
Краткая характеристика методов исследования.....	9
Основные положения, выносимые на защиту.....	9
Степень достоверности и апробация результатов.....	10
Личный вклад автора.....	10
Внедрение результатов исследования в практику.....	11
Публикации.....	11
Объем и структура диссертации.....	12
Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....	12
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>13</b>
1.1 Прямые оральные антикоагулянты: дабигатрана этексилат, фармакокинетические и фармакодинамические особенности применения у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	13
1.2 Фармакогенетические особенности дабигатрана этексилат .....	16
1.3 Факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику дабигатрана этексилат .....	21
1.4 Контроль антикоагулянтного эффекта дабигатрана .....	27
1.5 Эпидемиология ФП и ХБП .....	30
1.6 Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП.....	34

1.7 Влияние фармакокинетики и фармакогенетики на эффективность и безопасность дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП .....	39
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>42</b>
2.1 Общая характеристика обследованных больных.....	42
2.2 Критерии включения и исключения из исследования.....	43
2.3 Клинико-демографические характеристики пациентов и дизайн исследования.....	45
2.4 Оценка фильтрационной функции почек.....	50
2.5 Оценка тяжести кровотечений.....	53
2.6 Фармакокинетическое исследование.....	54
2.7 Фармакогенетическое тестирование.....	55
2.8 Статистическая обработка данных.....	55
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ .....</b>	<b>57</b>
3.1 Клинические характеристики всех включенных в исследование пациентов .....	57
3.2 Оценка фильтрационной функции почек.....	64
3.3 Фармакогенетическое тестирование пациентов с ФП и ХБП.....	67
3.4 Оценка особенностей фармакокинетики дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП.....	68
3.5 Оценка влияния генотипа по полиморфным маркерам rs1045642 и rs4148738 гена ABCB1 и rs2244613 гена CES1 на фармакокинетику дабигатрана.....	76
3.6 Геморрагические осложнения, развившиеся на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.....	80
3.7 Влияние фармакокинетики на риски развития геморрагических осложнений.....	88
3.8 Влияние полиморфизмов генов ABCB1 и CES1 на риски развития геморрагических осложнений.....	89

3.9 Тромбоэмболические события, развившиеся на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.....	91
3.10 Клинические наблюдения.....	92
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>98</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>105</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>107</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>108</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>109</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>113</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) занимает одну из лидирующих позиций в структуре нарушений ритма сердца [27,92]. По данным статистики ей страдают около 2% взрослого населения Российской Федерации, и, по мнению ведущих экспертов, к 2050 году это значение удвоится [27]. Несмотря на полученные данные, исследователи сходятся во мнении, что истинное количество лиц, страдающих ФП, может быть значительно выше из-за частого бессимптомного течения болезни и редкого обращения пациентов за медицинской помощью при наличии слабовыраженных симптомов [92].

Не смотря на достаточно высокий уровень изученности вопроса нарушений ритма сердца остается множество спорных моментов, прежде всего касающихся терапии и профилактики осложнений аритмии. На сегодняшний день одним из наиболее острых моментов продолжает оставаться антикоагулянтная терапия – как добиться максимальной эффективности препарата и снизить количество нежелательных побочных реакций. Очевидно, что безопасность и эффективность лекарственного средства (ЛС) напрямую зависят от конкретных особенностей организма и поэтому их применение требует индивидуального подхода. Наиболее перспективным в клинической практике инструментом персонализированного подхода к назначению ЛС является фармакогенетическое тестирование, т.е. процесс выявления конкретных полиморфизмов генов, влияющих на фармакологический ответ.

На сегодняшний день проведен ряд исследований, показавших, что различные аллельные варианты генов *CES1* и *ABCB1* существенно влияют на метаболизм лекарства, его биодоступность, индивидуальную вариабельность концентраций активного метаболита дабигатрана в крови [33,41,81,79]. И

соответственно данные аллели могут быть детерминантой побочных эффектов, таких как кровотечения. При изучении связи с кровотечением было установлено, что *CES1* SNP (single nucleotide polymorphism) *rs2244613* связан с более низким риском любого кровотечения у пациентов, принимавших дабигатран и со стойким снижением риска обширных кровотечений [75]. Таким образом, изучение полиморфизмов генов *CES1* и *ABCB1* может оказаться полезным для выбора дозы дабигатрана.

Следует также выделить такой значимый фактор высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, как хроническая болезнь почек (ХБП) [38]. Согласно результатам, полученным в ходе крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), сочетание ФП и ХБП у пациента может приводить к увеличению частоты развития ишемического инсульта (ИИ), тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и смертности [41,80]. Так, в исследовании ATRIA была показана подобная взаимосвязь: протеинурия повышала риск тромбоэмболии на 54%, а прогрессирующее ухудшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) тесно было связано с более высоким риском развития ИИ. Кроме того, в исследовании было продемонстрировано повышение риска развития ТЭО у лиц с СКФ  $<45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на 39% по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень почечной функции [42].

В опубликованном в июне 2015 г. субанализе исследования RE-LY, было показано значительное преимущество обеих дозировок дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в сутки) перед варфарином в отношении почечной функции, которое отмечалось к 30-му месяцу наблюдения в подгруппе пациентов с умеренным нарушением функции почек (СКФ 50–80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) с разницей  $>2$  мл/мин ( $p < 0,0001$ ) [52]. Также было отмечено достоверно меньшее прогрессирование ХБП у пациентов с сахарным диабетом (СД), находящихся на антикоагулянтной терапии дабигатраном.

На сегодняшний день за исключением рекомендаций, изложенных в инструкции к препарату о необходимости уменьшения суточной дозы дабигатрана в случае возраста пациента более 80 лет и ряда факторов, увеличивающих риски геморрагических событий, четкого алгоритма дозирования дабигатрана нет. Проанализировав течение фибрилляции предсердий и хронической болезни почек, возможные риски кровотечений и тромбоэмболических осложнений и исследовав фармакогенетические и фармакокинетические характеристики, появится возможность персонализированно подойти к выбору дозы дабигатрана, и, таким образом, добиться максимальной эффективности и безопасности применения препарата.

### **Степень разработанности темы**

В ходе исследования проведено клиническое наблюдение за 112 пациентами с ФП неклапанной этиологии в сочетании с ХБП 3А и 3В стадиями. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствовал задачам и целям исследования. Выводы и практические рекомендации, приведенные в диссертации, основаны на достаточном количестве пациентов с ФП неклапанной этиологии и ХБП.

### **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 тромбоэмболических осложнений при приеме

дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (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, несмотря на противоположные данные, полученные в ходе исследования RE-LY Genetics.

### **Практическая значимость исследования**

Были выявлены факторы, потенциально влияющие на фармакокинетику дабигатрана у пациентов с ФП и сниженной функцией почек. Также была



продемонстрирована сопоставимая безопасность двух доз дабигатрана 110 и 150 мг 2 раза в сутки у пациентов с ФП и ХБП. При анализе геморрагических событий у данных пациентов были выявлены факторы, оказывающие достоверно значимое влияние на безопасность дабигатрана. Полученные данные способны внести вклад в область знаний о применении дабигатрана у категории пациентов с повышенным риском осложнений, таким как хроническая болезнь почек. До сегодняшнего дня в России у подобной группы пациентов не проводилось фармакогенетического тестирования. Результаты настоящего исследования могут стать основой для разработки алгоритмов персонализации применения дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП.

### **Краткая характеристика методов исследования**

Проведено открытое нерандомизированное сравнительное проспективное исследование в двух группах. В ходе работы использованы: теоретический анализ, наблюдение и сравнение, статистическая обработка 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 тромбоемболических 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 результатов**

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 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).

### **Публикации**

По теме диссертации было опубликовано восемь печатных работ, включая монографию и семь статей, все из которых представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий». Три статьи представлены в международных базах данных Scopus и Web of Science, 2 из которых опубликованы в зарубежных журналах (Q2). Материалы диссертации были доложены на IV Международном форуме антикоагулянтной и антиагрегантной терапии ФАКТplus (Москва, 2019 г.), V ежегодной международной конференции «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с рабочей группой Европейского общества кардиологов (Москва, 2019 г.), Второй Российской зимней Школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии (Москва, 2019 г.), Третьей Российской зимней Школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и

персонализированной терапии, European Society of Pharmacogenomics and Personalised Therapy (Москва, 2020 г.).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах машинописи, включает 24 таблицы и 25 рисунков. В списке литературы указано 106 источников: 14 отечественных и 92 иностранных.

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

### **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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1 Прямые оральные антикоагулянты: дабигатрана этексилат, фармакокинетические и фармакодинамические особенности применения у пациентов с фибрилляцией предсердий**

#### *Введение*

Группа прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), представленная ингибиторами активированного фактора X (ривароксабан, аликсабан и эдоксабан) и прямым ингибитором тромбина (дабигатрана этексилат), показала высокую эффективность в терапии и профилактике тромбозных заболеваний и осложнений [100]. Несмотря на то, что действие назначаемых антикоагулянтов в терапии и профилактике тромбозов направлено на снижение общего гемостатического потенциала плазмы крови, механизм действия их различен. Первым среди "новых пероральных антикоагулянтов" оказался дабигатрана этексилат (ДЭ), зарегистрированный для применения на Российском фармацевтическом рынке в сентябре 2009 года и в дальнейшем показавший свою эффективность и безопасность в профилактике ТЭО [1]. Единственный антикоагулянт, который поступает в организм в виде пролекарства, и в чьем метаболизме не участвуют ферменты P450 или другие оксидоредуктазы, - все это обуславливает отличные от других ПОАК фармакокинетику и фармакодинамику, а также потенциальные лекарственные взаимодействия [86]. В настоящее время целесообразно говорить о дифференцированном подходе к назначению ПОАК, а не сравнивать их по принципу «лучше-хуже», так как подобные оценки являются некорректными.

Основными показаниями для назначения антикоагулянтной терапии дабигатраном являются следующие: профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; профилактика венозных тромбозов у пациентов после ортопедических операций; лечение и профилактика острого тромбоза

глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями [22].

Что касается пациентов с высоким риском ТЭО ( $\geq 2$  баллов для мужчин и  $\geq 3$  баллов для женщин по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), то в настоящее время доказано, что антикоагулянтная терапия имеет неоспоримое преимущество перед аспирином в предотвращении ИИ [58]. При решении вопроса о назначении антикоагулянтной терапии пациентам с одним фактором риска по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, вопрос должен решаться персонализировано, и основываясь на пожеланиях пациента [58].

### **Механизм действия дабигатрана**

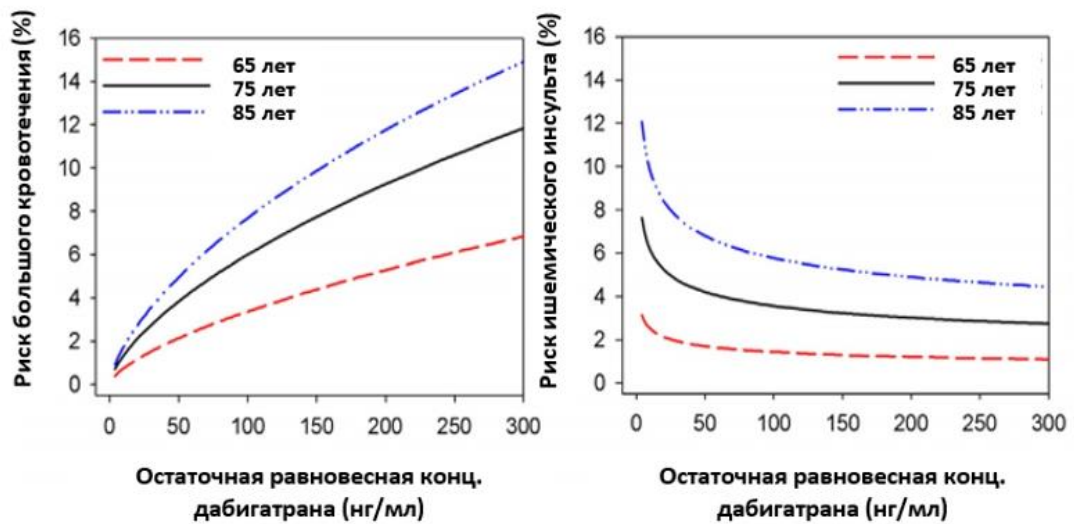
Следует отметить, что дабигатран представляет собой высокополярное соединение, обладающее крайне низкой биодоступностью (около 6,5% связывания с белками плазмы) [17,101]. Однако при замене в молекуле ингибитора двух высокополярных групп на эфирные можно получить соединение ДЭ с гораздо более высокой липофильной природой, что позволяет ему быстро всасываться после орального приема. После приема внутрь ДЭ быстро превращается сывороточной эстеразой в активную часть, дабигатран, который представляет собой небелковый сильнодействующий, конкурентный и обратимый ингибитор тромбина [92]. Дабигатран ингибирует все процессы, в которых участвует тромбин: активацию факторов V, VIII, XI и XIII, расщепление фибриногена, фибрин-связанный тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов [17,101].

### **Особенности фармакокинетики и фармакодинамики дабигатрана этексилат**

После перорального введения ДЭ отмечается быстрое дозозависимое увеличение его концентрации в плазме крови и площади под кривой «концентрация-время» (AUC). Максимальная концентрация дабигатрана ( $C_{SSmax}$ ) в плазме крови достигается приблизительно через 0,5-2 часов после перорального введения препарата. Было доказано, что антикоагулянтный эффект дабигатрана

наступает быстро, полностью совпадая по фазе с повышением плазменной концентрации. Таким образом, можно сделать вывод, о наличии прямой корреляции между плазменной концентрацией дабигатрана и выраженностью антикоагулянтного эффекта [22,86,87].

В ряде исследований для ПОАК была установлена прямая корреляция между концентрацией и выраженностью антикоагулянтного эффекта, что может проявляться увеличением риска развития геморрагических событий. Так, в исследовании RE-LY было показано, что при увеличении остаточной равновесной концентрации дабигатрана может повышаться риск кровотечения и в то же время риск ТЭО снижаться [78] (рисунок 1).



**Рисунок 1 Риск развития клинических исходов в зависимости от равновесной концентрации дабигатрана в исследовании RE-LY [29]**

Дабигатран не метаболизируется изоферментами цитохрома P450 (CYP3A4 и CYP2C9) и не имеет пересечений с лекарственными препаратами, которые метаболизируются этими оксидоредуктазами [7,74]. ДЭ является субстратом Р-гликопротеина (P-gp), транспортера многих лекарственных соединений через наружные и внутренние клеточные мембраны.

Средний период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) ДЭ составляет 12-14 часов с биэкспоненциальной фазой распределения. Выведение ДЭ осуществляется в неизменном виде преимущественно через почки путем экскреции с мочой, при этом выводится приблизительно 80% от введенной дозы [86].

## **1.2 Фармакогенетические особенности дабигатрана этексилат**

Очевидно, что внедрение в клиническую практику технологий персонализированной медицины может стать одним из возможных путей повышения эффективности и безопасности лекарственной терапии. Тот факт, что около половины всех неблагоприятных фармакологических ответов зависят от генетических особенностей пациента, послужил предпосылкой к активному развитию фармакогенетики (ФГ) - раздела клинической фармакологии, занимающегося изучением полиморфных участков генов белков, участвующих в фармакокинетике (ФК) и фармакодинамике (ФД) ЛС [39].

Учитывая особенности метаболизма дабигатрана, наиболее перспективными для исследователей являются аллельные варианты системы эстераз (*CES1*, *CES2*) и P-gp (*ABCB1*), которые могут значительно влиять на метаболизм препарата и, таким образом, выступать в роли определяющего фактора в развитии побочных эффектов, в особенности геморрагических осложнений [21,75,83,86].

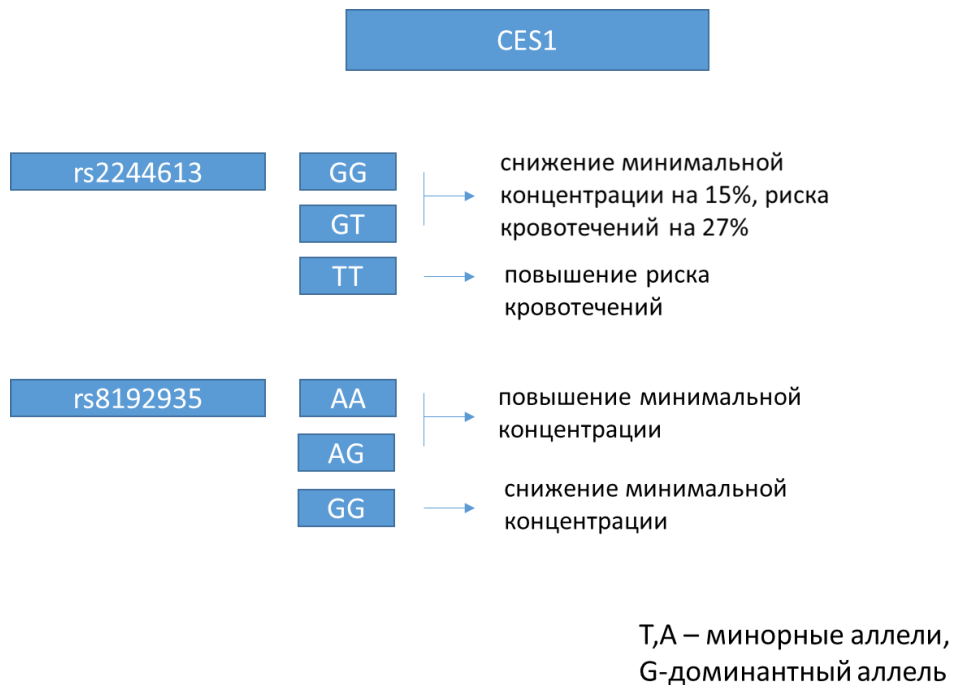
### **1.2.1 Роль *CES1* и *CES2* и их полиморфизмов в метаболизме дабигатрана этексилат**

Гены *CES1* и *CES2*, кодирующие эстеразу, которая участвует в гидролизе ДЭ в активный метаболит дабигатран, на сегодняшний день представляют наибольший интерес для исследователей. В работе Shi и соавт. было выявлено, что процесс образования дабигатрана в большей степени зависел от активности именно *CES1*, чем *CES2*, что позволяет рассматривать первый фермент наиболее значимым в биотрансформации ЛС [81]. Экспрессия и активность печеночной *CES1* заметно



различаются между отдельными людьми, что, как предполагается, связано с полиморфизмами гена *CES1* [81].

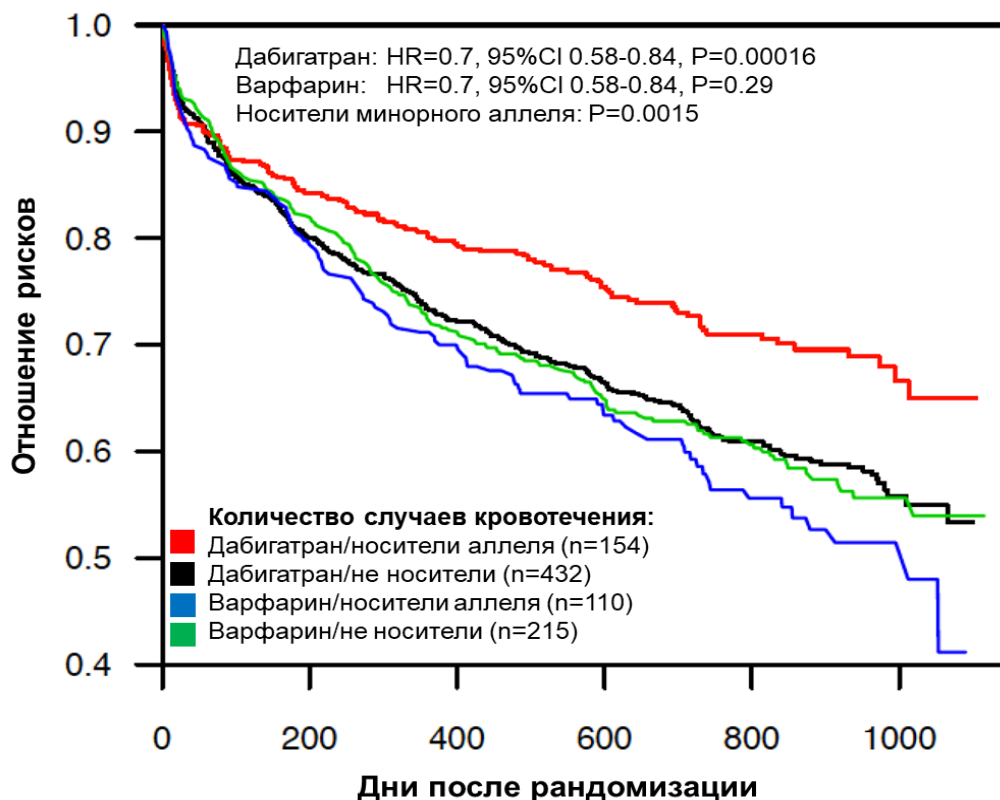
Наибольший интерес исследователей среди множества полиморфизмов *CES1* вызывает аллельный вариант *rs2244613* (рисунок 2).



**Рисунок 2** Полиморфизмы гена *CES1* и их влияние на фармакокинетику дабигатрана [9]

В субисследовании RE-LY-Genetics проводился полногеномный анализ пациентов, в ходе которого оценивалось влияние генетического фактора (носительство полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*) на показатели безопасности и эффективности лечения дабигатраном [75]. Было обнаружено достоверно значимое снижение остаточной равновесной концентрации ( $C_{SSmin}$ ) дабигатрана (на 15%) и риска геморрагических осложнений (на 27%) у носителей данного полиморфизма (32,8% из них составили европейцы) (рисунок 3). Также наблюдалась тенденция к снижению риска больших кровотечений у носителей полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* (отношение рисков (OR) 0,66, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,43–1,01), однако без статистической достоверности. На основе полученных данных авторами

был выделен полиморфизм *rs2244613* гена *CES1* как важная клиническая детерминанта риска развития кровотечений, которая может позволить на основе фармакогенетического тестирования оптимизировать назначение адекватной дозы дабигатрана для каждого конкретного пациента [75].



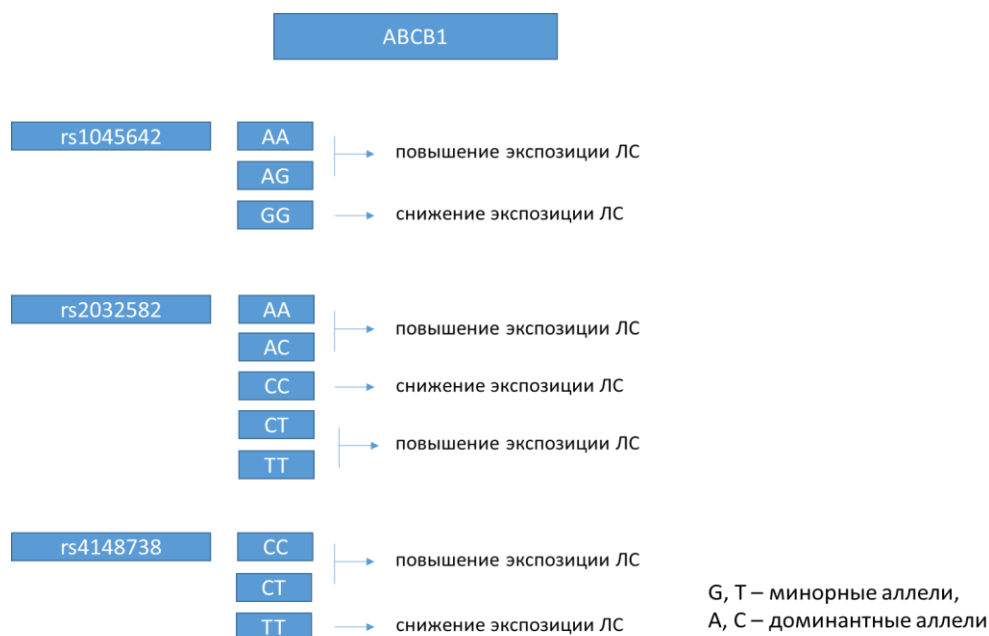
**Рисунок 3 Влияние носительства полиморфизмов генов на риски развития геморрагических событий [75]**

Более поздние работы исследователей (С. Dimatteo и соавт., 2016) подтвердили полученные данные в RE-LY: носительство минорного аллеля полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* обуславливало более низкий уровень  $C_{SSmin}$  дабигатрана и приводило к значимому снижению риска геморрагических осложнений. При изучении влияния данного полиморфизма на риски развития ТЭО данных получено не было [33]. Что касается полиморфизма *rs8192935* гена *CES1*, то у носителей минорного аллеля наблюдалось снижение остаточной концентрации на 11% в сравнении с остальными пациентами. Влияние генетического фактора на

риски геморрагических и тромбоемболических осложнений установлено не было [33].

### 1.2.2 Роль *ABCB1* и его полиморфизмов в метаболизме дабигатрана этексилата

Из всего многообразия транспортеров наиболее важным для дабигатрана считается эффлюксный переносчик – P-gp, кодируемый геном *ABCB1* [24]. На сегодняшний день проведен ряд исследований, в которых оценивалась корреляция между носительством полиморфизмов гена и изменением фармакокинетики (рисунок 4). Изучения влияния *ABCB1* на клинические исходы (тромбоемболические и геморрагические осложнения) пока не проводилось.



**Рисунок 4** Полиморфизмы гена *ABCB1* и их влияние на фармакокинетику дабигатрана [49]

Первым крупным исследованием, где была выдвинута гипотеза о потенциальном влиянии носительства полиморфных аллелей гена *ABCB1* на фармакокинетику ДЭ, стало полногеномное тестирование в рамках исследования RE-LY. Так, носительство полиморфизма *rs4148738*, находящегося в

неравновесном сцеплении с *rs1045642* приводило к повышению максимальной равновесной концентрации ( $C_{SSmax}$ ) дабигатрана на 12%. Однако в дальнейшем это не приводило к достоверно значимому увеличению числа таких неблагоприятных событий, как геморрагические осложнения. Одной из причин получения отрицательных результатов стала небольшая мощность исследования [75].

В исследовании Dimatteo С. и соавт. было обнаружено, что у носителей *A*-аллеля полиморфизма *rs4148738* (65 человек, 70,6 %)  $C_{SSmin}$  была на 5% ниже, чем у носителей генотипа *GG*. Однако статистически значимого влияния вышеуказанного полиморфизма на фармакокинетику дабигатрана получено не было [35].

В 2017 г. были опубликованы результаты исследования DRIVING, в котором оценивалось влияние полиморфизмов гена *ABCB1* и сопутствующего приема ингибиторов P-гр на фармакокинетические показатели дабигатрана. 60 здоровых волонтеров были поделены на 3 сопоставимые группы в соответствии с гаплотипом «2677-3435» (*rs1045642* и *rs2032582*), в дальнейшем принимавшие однократно 300 мг дабигатрана на первом этапе исследования. За 5 дней до приема ЛС все пациенты получали однократно 500 мг кларитромицина. Было обнаружено, что у носителей полиморфного аллеля гена значения площади под кривой «концентрация–время» были выше на 25 % (гетерозиготы vs «дикий тип») и 28 % (гомозиготы vs «дикий тип»), а значения  $C_{SSmax}$  на 13 и 33 %. Однако полученные результаты не достигли своей статистической значимости. Приём кларитромицина повышал значения AUC на 100 % ( $p=0,0002$ ) и  $C_{SSmax}$  на 80 % ( $p=0,0007$ ), причём эффект не зависел от генотипа по *ABCB1* [43].

В 2017 г. было опубликовано первое российское исследование, изучавшее влияние полиморфизма *rs2244613 CYP2C19* на риски развития ТЭО и кровотечений у пациентов с ФП, получающих дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки в течение месяца. По результатам исследования ассоциаций между случаями гематурии

[ $p=0,2193$ , относительный риск (ОР)= $0,7179\%$ ; 95% доверительный интервал (ДИ)  $0,3481-1,480$ ] и системного тромбоза ( $p=0,2639$ , ОР= $0,5508$ ; 95% ДИ  $0,2042-1,486$ ), а также носительством полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* у пациентов не было установлено, возможно, из-за небольшой выборки и периода наблюдения [2].

В 2019 г. был проведен мультиэтнический анализ (12 этнических групп) российской популяции носительства полиморфизма гена *CES1 rs2244613*. И в дальнейшем результаты сравнивались с данным, полученными в исследовании RE-LY. Было выявлено, что 28.3% российской популяции являются носителями минорного аллеля гена *CES1 rs2244613* против результатов, полученных в исследовании RE-LY – 16,1% европейской популяции являлись носителями. На основании полученных результатов можно предположить, что представители всех этнических групп, проживающих в России, находящиеся на терапии дабигатраном, имеют меньший риск кровотечения [11].

### **1.3 Факторы, влияющие на ФК и ФД дабигатрана этексилата**

Из всех немодифицируемых факторов, выделенных G.Paré с соавт. в 2013 г., наиболее весомое влияние оказывал возраст пациента [75]. В сравнении с молодыми лицами у пациентов старшей возрастной группы (75 лет и более) наблюдалось повышение  $C_{SSmin}$  дабигатрана на 68%,  $C_{SSmax}$  - более чем в 1,25 раза (на 25%), повышение AUC 1,4-1,6 раза (на 40-60%). Более того, наблюдалось увеличение в 2-3 раза риска развития больших кровотечений. Исследователями объяснялся данный эффект обратной зависимостью между почечной функцией и возрастом [75].

Также было выявлена корреляция между женским полом и более высоким уровнем  $C_{SSmin}$  (приблизительно на 30% по сравнению с мужчинами). Установить взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами, этническими или этногеографическими факторами в данном исследовании не удалось [75].

В сравнительном исследовании фармакокинетических показателей у японцев и европейцев, получающих антикоагулянтную терапию дабигатраном не было получено клинически значимых различий [45].

Что касается влияния веса на фармакокинетику дабигатрана, то было обнаружено, что у пациентов, весивших менее 50 кг среднее геометрическое значение концентрации было выше на 21% по сравнению с лицами с массой 50-100 кг и на 53% выше у лиц, чья масса тела составляла более 100 кг [75].

### ***Влияние хронической болезни почек на ФК и ФД дабигатрана***

Из всех ПОАК ФК и ФД дабигатрана в наибольшей степени зависит от почечной функции в связи с преимущественным путем выведения антикоагулянта [21,88]. На сегодняшний день доказано, что имеется существенная корреляция между нарушением почечной функции и концентрацией, АUC, временем полувыведения дабигатрана [24].

Клинические исследования пациентов с различными стадиями хронической болезни почек (ХБП) показали, что продолжительность действия (экспозиция) дабигатрана возрастает в корреляции с тяжестью почечной дисфункции [59,88]. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) - 30-50 мл/мин) значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация—время» (АUC) дабигатрана после приема внутрь было в 3,2 раза больше, чем у лиц с неизменной функцией почек. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК - 10-30 мл/мин) значения АUC ДЭ и  $T_{1/2}$  возрастали соответственно в 6 и 2 раза, по сравнению с аналогичными показателями у лиц без нарушений функции почек [61,86,88].

Что касается концентрации дабигатрана, то у пациентов с фибрилляцией предсердий и умеренной почечной недостаточностью (КК 30-50 мл/мин) до и после применения препарата наблюдалось увеличение ее в среднем в 2,29 и в 1,81 раза по сравнению с пациентами без нарушений функции почек [40,88].

Средний период полувыведения дабигатрана увеличивался с прогрессированием ХБП: приводило к приблизительно в 2 раза более длительному периоду полувыведения у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл / мин) по сравнению с пациентами без почечной недостаточности (28 часов против 14 часов, соответственно) [22,86,88]. В таблице 1 показано расчетное время полувыведения в зависимости от КК.

Таблица 1

**Время полувыведения дабигатрана в зависимости от КК**

Клиренс креатинина	Время полувыведения ( $T_{1/2}$ )
КК > 80 мл/мин	13,4 (11,0–21,6) ч
КК 50–80 мл/мин	15,3 (11,7–34,1) ч
КК 30–50 мл/мин	18,4 (13,3–23,0) ч
КК 15–30 мл/мин	27,2 (21,6–35,0) ч

Также для более точного прогнозирования ФК и ФД дабигатрана проводилось физиологически обоснованное моделирование фармакокинетических параметров организма у здоровых добровольцев и пациентов с хронической болезнью почек [69]. В результате чего была выявлена сильная корреляция между КК и ожидаемым клиренсом (CL) дабигатрана, а также увеличение экспозиции антикоагулянта у пациентов с ХБП [49,63,96]. Антикоагулянтный эффект был линейно связан с концентрацией дабигатрана [55,83].

Эффективность гемодиализа в элиминации ЛС из плазмы зависит от некоторых фармакокинетических параметров: объем распределения, связывание с белками плазмы и главным образом почечный клиренс. Все ПОАК обладают небольшим объемом распределения, но разные значения связывания белка и

почечный клиренс. Дабигатран, единственный из ПОАК, который может подвергаться диализу: за счет низкого связывания с белками плазмы (35%) и существенном уровне клубочковой фильтрации может быть очищен в значительных количествах (49–59%) с помощью 4-часового диализа [55,102]. И в противоположность, ривароксабан и аписабан, которые связаны с белком и имеют меньшую почечную экскрецию, минимально подвергаются гемодиализу [34,68]. Данное преимущество дабигатрана может быть использовано при возникновении жизнеугрожающих кровотечений [102].

В исследовании Chan и соавт. терапия дабигатраном в 1,5 раза чаще приводила к большим кровотечениям по сравнению с варфарином у пациентов, находящихся на гемодиализе (ОР 1,48, 95% ДИ 1,21–1,81,  $p=0,0001$ ). При этом риск фатального геморрагического события был практически в 2 раза выше (ОР 1,78, 95% ДИ 1,18–2,68,  $p=0,006$ ) [25], что свидетельствует в пользу рекомендаций, ограничивающих его применение при уровне КК менее 30 мл/мин.

### ***Потенциальные лекарственные взаимодействия***

Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются ферментами микросомального окисления печени, и не являются ни индукторами, ни ингибиторами активности изоферментами цитохрома P450 [30,86]. Поэтому предполагается, что у дабигатрана отсутствуют клинически значимые фармакокинетические лекарственные взаимодействия с препаратами, метаболизм которых осуществляется изоферментами цитохрома P450. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев не выявлены какие-либо взаимодействия дабигатрана с аторвастатином (субстрат CYP3A4) и диклофенаком (субстрат CYP2C9) [86]. В таблице 2 представлены значимые межлекарственные взаимодействия дабигатрана. Следует отметить, что одновременное применение ингибиторов P-гр (амиодарона, верапамила, хинидина, кетоконазола для системного применения, тикагрелора и кларитромицина) приводит к увеличению



концентрации дабигатрана в плазме крови. Однако это не приводило к увеличению риска кровотечения, и коррекции дозы антикоагулянта не требовалось [22]. У здоровых добровольцев при одновременном применении ДЭ с амиодароном внутрь в однократной дозе 600 мг значения  $C_{ssmax}$  и AUC дабигатрана увеличивались примерно в 1,5 и 1,6 раза (на 60% и 50%) соответственно [22]. Вместе с тем исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий концентрация дабигатрана увеличивалась не более чем на 12%, повышение риска кровотечений не было зарегистрировано [61]. Возможно, настолько малое различие (12%) может объясняться тем, что пациенты в исследовании RE-LY принимали амиодарон в дозах, которые были существенно ниже, чем доза 600 мг, принимаемая здоровыми добровольцами.

В связи с тем, что совместное применение дабигатрана и индукторов Р-гр приводит к снижению системного воздействия дабигатрана, следует избегать назначения подобной комбинации [49].

Таблица 2

**Изменение плазменных концентраций (AUC) и влияние на риски кровотечения при совместном приеме дабигатрана с лекарственными средствами других групп**

Группа ЛС	Примеры ЛС	Клиническое действие
<b>ЛС, повышающие рН желудка:</b>	<i>Антациды</i> <i>H2-блокаторы</i>	Клинически значимого снижения концентрации в плазме не было показано при одновременном применении с антацидами [22].
	<i>Ингибиторы протонной помпы (ИПП)</i>	Пантопразол снижает концентрацию дабигатрана в плазме до 30%. Аналогичного взаимодействия следует ожидать и от других ИПП [61].
<b>Р-гр ингибиторы:</b>	<i>Амиодарон,</i> <i>Верапамил</i>	Наблюдается увеличение AUC дабигатрана: не более чем на 12% (амиодарон) [22] и 21% (верапамил) [50],

		что не приводит к увеличению риска кровотечения. Коррекции дозы не требуется.
<b>Субстраты P-gp</b>	<i>Дигоксин</i>	При совместном приеме клинически значимого изменения концентрации дабигатрана не наблюдалось [89].
<b>СУРЗА4 и P-gp ингибиторы:</b>	<i>Кетоконазол</i>	Одновременное применение дабигатрана и кетоконазола для системного применения противопоказано в связи с повышением концентрации антикоагулянта в 2,4-2,5 раза [22].
	<i>Кларитромицин</i>	При совместном приеме наблюдается увеличение AUC дабигатрана на 19%. Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось [22].
<b>СУРЗА4 и P-gp индукторы:</b>	<i>Рифампицин</i>	Следует избегать одновременного назначения препарата и индукторов P-gp из-за снижения воздействия дабигатрана [49].
<b>Ангиагреганты:</b>	<i>Аспирин</i>	При одновременном применении дабигатрана (150 мг х2) и АСК наблюдалось увеличение риска кровотечений с 12% до 24% [22].
	<i>Клопидогрел</i>	При использовании «нагрузочной» дозы пиковая концентрация дабигатрана повышалась на 30-40% [22]. Одновременное применение с клопидогрелом не приводит к дополнительному увеличению времени кровотечения в сравнении с монотерапией клопидогрелом.
<b>НПВС:</b>	<i>Все представители НПВС</i>	Длительное применение НПВС увеличивает риск кровотечения примерно на 50% [22,90]. Краткосрочная анальгезия не повышает риск кровотечений.

#### 1.4 Контроль антикоагулянтного эффекта дабигатрана

В 2011 году Favaloro и Lippi описали особенности “идеального антикоагулянта” [40]. Среди списка основных достоинств были высокая эффективность с широким терапевтическим окном, пероральное введение с быстрым началом действия, предсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика, отсутствие необходимости в контроле антикоагулянтного эффекта [16,46]. Исследователи отмечали, что если вариабельность в ответ на лекарство меньше, чем заранее определенный безопасный уровень вариабельности, то препарат можно безопасно дозировать без необходимости лабораторного контроля антикоагулянтного эффекта. Однако, в случае если вариабельность ответа превышает безопасный уровень, то режим дозирования должен быть индивидуализирован. Судить о вариабельности ответа организма на ЛС косвенно можно на основании коэффициента вариации CV. Так в ряде исследований была определена вариабельность CV антикоагулянтов - показатель колеблется в диапазоне от 30 до 50% - для варфарина 25-49% [46,60], ривароксабана - 30-59% [71], а для дабигатрана 50% [96]. И можно сделать вывод о том, что более новые антикоагулянты не превосходят варфарин по предсказуемости ответа.

В попытке добиться максимальной эффективности и снизить количество нежелательных реакций предпринимались и продолжают предприниматься попытки оценить антикоагулянтный эффект препаратов. И если определение остаточной и пиковой равновесных концентраций с помощью трудоемкого процесса масс-спектрометрии пока не выходит за рамки исследовательских лабораторий, то стандартные коагуляционные тесты нередко используются клиницистами для косвенной оценки антикоагулянтного эффекта.

Следует отметить, что, согласно клиническим рекомендациям, рутинный лабораторный контроль антикоагулянтного эффекта ПОАК или определение плазменных концентраций не рекомендован, поскольку до сегодняшнего дня не

было определено никаких терапевтических диапазонов для антикоагулянтов [74]. Однако в одном из исследований были получены результаты, свидетельствующие о повышении безопасности антикоагулянтной терапии при проведении мониторинга пиковой и остаточной равновесных концентраций дабигатрана [28]. Однако определение концентрации препарата в крови и степени его антикоагулянтного действия может потребоваться в неотложных ситуациях, например при развитии тромбоэмболических осложнений или тяжелого кровотечения, в случае необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства или в особых клинических ситуациях (пациенты с ожирением или недостаточным весом, с онкологическими заболеваниями, неясными/неизвестными фармакокинетическими взаимодействиями) [93].

Из-за отсутствия специфичных тестов для оценки антикоагулянтного действия дабигатрана лабораторный контроль препарата имеет сложности.

Дабигатран пролонгирует активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), экариновое время свертывания (ЭВС) и разведенное тромбиновое время (ТВ). Имеется прямая корреляция между изменением АПТВ под действием дабигатрана концентрацией препарата [36,37,47,64], при этом плато АПТВ начинается при концентрации выше 200 нг/мл. Изменение АПТВ может обеспечивать определение антикоагулянтной активности дабигатрана, но непригодно для точной количественной оценки антикоагулянтного эффекта, особенно при высокой концентрации препарата [88]. Также АПТВ не позволяет с точностью отличить терапевтический уровень дабигатрана от субтерапевтического [51]. Несмотря на эти ограничения, АПТВ может быть полезным в определении избыточной антикоагулянтной активности.

При интерпретации результатов коагуляционных тестов немаловажным вопросом является знание точной продолжительности периода между последним приемом дабигатрана и забором крови. У больных, длительно находящихся на

терапии дабигатраном 150 мг 2 раза в сутки, медиана максимального значения АЧТВ примерно в 2 раза превышала таковую в контрольной группе. Через 12 ч после приема последней дозы дабигатрана медиана АЧТВ была в 1,5 раза выше по сравнению с контролем при увеличении АЧТВ более чем в 2 раза менее чем у 10% больных. Авторы пришли к выводу, что увеличение АЧТВ более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы в период минимальной концентрации дабигатрана в крови (т.е. через 12—24 ч после приема препарата) может сопровождаться увеличением риска развития кровотечения. Это может указывать на необходимость крайне осторожного применения антикоагулянта у больных с подобным удлинением АЧТВ, особенно при наличии факторов риска развития кровотечения [98]. Следует отметить, что значительно высокие значения АПТВ должны быть подтверждены другими исследованиями – ЭВС и разведенным тромбиновым временем [36].

Была продемонстрирована в ряде исследований корреляция ЭВС с уровнем дабигатрана в плазме крови в диапазоне концентраций от 50 до 500 нг/мл [32]. В случае выхода за рамки указанного интервала значений концентрации точность показаний теста могла быть снижена. Также следует выделить определенные трудности при использовании ЭВС в рутинной клинической практике, а именно отсутствие стандартизации и изменений чувствительности дабигатрана в зависимости от партии экарина, что приводит к ограничению использованию теста [15].

Одним из наиболее чувствительных к действию дабигатрана тестов является разведенное тромбиновое время (pТВ) – даже низкие значения концентрации антикоагулянта его пролонгируют [37]. Нормальный уровень pТВ указывает на отсутствие клинически значимого антикоагулянтного эффекта дабигатрана [19]. Если у пациента, находящегося на терапии дабигатраном 2 раза в сутки в период минимальной концентрации препарата в крови (т.е. через 12 ч после приема дозы

и более) значения рТВ будут более 65 с, то констатируют высокий риск развития геморрагических осложнений [53]. На сегодняшний день не установлено порогового значения ТВ, ниже которого выполнение экстренного хирургического вмешательства может быть безопасным.

*Дабигатрана этексилат, являясь прямым оральным антикоагулянтом с хорошо изученной ФК и ФД, опытом применения более 10 лет, с единственным проведенным полногеномным исследованием пациентов и выявлением потенциальных генов-кандидатов, ассоциированных с рисками кровотечения, а также наличием реверсивного агента (идаруцизумаба), может быть рассмотрен в качестве потенциального и перспективного препарата для назначения «уязвимой» группе пациентов. Так как с прогрессированием почечной недостаточности у пациентов с ФП возрастают риски геморрагических и тромбоэмболических осложнений, появляется необходимость в выяснении, действительно ли много таких пациентов и они нуждаются в антикоагулянтной терапии, и какой режим антикоагулянтной терапии наиболее оптимален в этом случае.*

### **1.5 Эпидемиология фибрилляции предсердий и хронической болезни почек**

Фибрилляция предсердий является одной из самых распространенных клинически значимых аритмий [7,27]: в 2010 году в мире было зафиксировано порядка 33,5 млн человек (20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин). И ожидается, что данное число будет далее неуклонно расти [27,92]. В Европе к 2030 году этот показатель стремится к 14-17 млн, а количество новых случаев ФП, регистрируемых в течение года, составит 120 000 – 215 000 [106]. А к 2030 году только в США ожидается, что количество пациентов с ФП достигнет 12,1 млн [70].

В настоящее время распространенность ФП составляет около 3%, однако данный показатель сильно может варьировать в зависимости от страны, методов исследования, генетических и внешнесредовых факторов. По данным авторов,

наиболее высокие цифры были зафиксированы в Великобритании (7,2%), Испании (6,1%), Нидерландах (5,5%) и Австралии (4%) [76].

Эксперты отмечают, что заболеваемость и распространенность данной аритмии преобладает среди лиц мужского пола [77,106]. Также она увеличивается с возрастом: от 0,12 – 0,16% среди лиц моложе 49 лет до 6 – 8% среди пациентов 75 лет, и более 9% в старшей возрастной группе [106, 42]. Так количество лиц старше 80 лет в России составляет 9%, более 17% в США и 10%–17% в странах Европы [7,54].

Хроническая болезнь почек наиболее часто сопутствует ФП [106]. Так, многими клиницистами выделяется понятие кардиоренального континуума, состоящего из «порочного круга», в котором дисфункция почек и сердца способствует дальнейшему прогрессированию недостаточности каждого органа за счет нарастающего ремоделирования интерстициальной ткани почек, стенок сосудов и миокарда [98]. Функционирование подобной самоподдерживающейся системы приводит к росту количества сердечно-сосудистых заболеваний и даже смертности.

В исследовании CRIC среди 3267 пациентов с ХБП распространенность ФП достигала 18%, при этом более четверти были пациенты старше 70 лет [84]. На основании полученных результатов крупномасштабных исследований подобное сочетание у пациента приводит к еще большей частоте развития ИИ, ТЭО и смертности [41,80].

В многочисленных крупномасштабных исследованиях была подтверждена высокая распространенность ХБП - более 10% населения земного шара [10,38]. Как и при других хронических заболеваниях, распространенность ХБП увеличивается с возрастом: более 20% среди лиц старше 60 лет и 35% среди лиц старше 70 лет [3].

Хроническая болезнь почек является независимым фактором риска развития не только сердечно-сосудистых осложнений, но и самой ФП [57,84]. Так, помимо

возраста на риски возникновения ФП оказывают влияние стадии ХБП: чем более продвинутая, тем чаще пациенты страдают мерцательной аритмией [20]. В исследовании ARIC ФП более чем в три раза чаще (ОР 3,2, 95% ДИ 2,0 – 5,0) развивалась у пациентов с СКФ от 15 до 29 мл/мин по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [66]. В том же исследовании CRIC распространенность ФП среди пациентов с СКФ  $<45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была выше по сравнению с участниками с СКФ  $\geq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,001$ ) [84].

В ряде крупномасштабных исследованиях было показана тесная корреляция между риском развития системных эмболий и ХБП среди пациентов с ФП. Так, авторами исследования ATRIA было обнаружено, что протеинурия повышает риск ТЭО на 54%, а прогрессирующее снижение уровня СКФ связано с повышением риском развития ИИ [41]. Подобные результаты были получены в датском национальном когортном исследовании: сочетание ФП и ХБП приводило к достоверно более высокому риску развития ИИ, ТЭО, кровотечения и даже смерти, по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией [73]. При наличии у пациента ХБП абсолютное снижение СКФ более чем на 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> приводило к повышению риска развития ИИ, по сравнению с теми, у кого наблюдался стабильный уровень почечной функции в течение полугода.

Инсульт является частым осложнением при ХБП: Американская почечная система данных сообщает о 15,1% пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), находящихся на гемодиализе, по сравнению с 9,6% у пациентов с другими стадиями ХБП и 2,6% в контрольной группе без ХБП. Показатель смертности в течение 2х лет после инсульта в этих подгруппах составила 74%, 55% и 28%, соответственно [29]. Более того, снижение СКФ было ассоциировано в постинсультном периоде с увеличением неврологического дефицита и прогрессирующим ухудшением восстановления [97,104].



Недавние исследования показали, что сочетание ФП и ХБП у пациента может быть ассоциировано не только с высоким риском развития ИИ и смертности, но и внутричерепным и желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК). В японском исследовании CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) и Роттердамском исследовании (Rotterdam Study) снижение уровня СКФ менее 60 мл /мин/1,73 м<sup>2</sup> привело к увеличению риска геморрагического инсульта (у мужчин с отношением риска (ОР) 4,10 и 4,18, соответственно, и у женщин - 7,00) и частоты ЖКК [16,82].

На сегодняшний день результаты многих исследований доказали, что профиль эффективности и безопасности представителей группы ПОАК в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий сопоставим с таковыми варфарина и часто даже превосходит его. Что касается пациентов, страдающих легкой или умеренной почечной недостаточностью назначение ПОАК было ассоциировано со снижением риска ТЭО (ОР 0,75, 95% ДИ 0,66 - 0,85 и ОР 0,80, 95% ДИ 0,68-0,94, соответственно) и больших кровотечений (ОР 0,87, 95% ДИ 0,79 - 0,95 и ОР 0,80, 95% ДИ 0,71- 0,91, соответственно) по сравнению с варфарином [33].

Более чем 200 тысяч историй болезни пациентов были проанализированы с момента окончания крупномасштабного исследования RE-LY. Профиль эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии дабигатраном был подтвержден во многих исследованиях и в клинической практике, в том числе и группа наиболее тяжелых пациентов с ХБП [99].

В 2015 г. исследователями был опубликован субанализ RE-LY, показавший негативное влияние приема варфарина и длительного интервала времени нахождения пациента вне целевых значений МНО на почечную функцию [22]. Обе дозировки дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в сутки) показали свое значительное преимущество перед варфарином в отношении уровня СКФ, которое отмечалось к 30-му месяцу наблюдения в подгруппе пациентов с умеренным нарушением

функции почек (50–80 мл/мин) с разницей  $>2$  мл/мин ( $p < 0,0001$ ). Более того, было обнаружено достоверно меньшее прогрессирование ХБП у пациентов с СД, получавших дабигатран 150 мг 2 раза в сутки в сравнении с варфарином.

Учитывая то, что преимущественным путем выведения дабигатрана является ренальный, снижение почечной функции напрямую будет связано с изменением плазменной концентрации и развитием побочных эффектов при использовании данной группы препаратов.

В 2014 году в США было проведено крупное наблюдательное исследование Medicare среди пожилых пациентов с неклапанной фибрилляцией/трепетанием предсердий, находящихся на терапии дабигатраном (67 207 пациентов) и варфарином (67 207 пациентов) [44]. За весь период наблюдения пациентов было зарегистрировано 1 628 больших кровотечений, 475 случаев ИИ и 612 инфарктов миокарда (ИМ). По сравнению с группой варфарина в группе больных, получающих дабигатран, отмечалось снижение риска развития ИИ на 20%, внутричерепного кровоизлияния на 66% и смертности на 14%, но при этом увеличение риска ЖКК на 28%. Различий подгрупп между собой в отношении риска развития ТЭО не отмечалось. Следует отметить, что полученные данные в ходе исследования Medicare совпадают с результатами RE-LY.

### **1.6 Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП**

Из всех ПОАК фармакокинетика и фармакодинамика дабигатрана в большей степени подвержена влиянию имеющейся у пациента ХБП - 80% препарата экскретируется через почки, тогда как ривароксабан и апиксабан в значительно меньшей степени – на 35% и 27%, соответственно [72,74,86,88]. В связи с тем, что по вопросу антикоагулянтной терапии пациентов с ФП и ХБП доступны лишь ретроспективные субанализы РКИ и небольшое количество проспективных работ, возникает много вопросов и сомнений относительно ведения таких пациентов. Зачастую этим больным из-за опасения развития геморрагических осложнений,

назначается неоправданно низкая доза или вообще не назначается антикоагулянтная терапия. В соответствии с инструкцией по применению дабигатрана поводом для снижения дозы является возраст более 80 лет, а также факторы, потенциально повышающие риск геморрагических осложнений, которые в дальнейшем могут учитываться на усмотрение врача: возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (КК 30–50 мл/мин), одновременное применение ингибиторов P-гр, антиагрегантов или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе [22]. В связи с отсутствием данных по применению препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) применение дабигатрана противопоказано [22].

В настоящее время в РФ не существует стандартов ведения пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на антикоагулянтной терапии. В соответствии с европейскими рекомендациями оценка почечной функции должна проводиться всем пациентам, находящимся на антикоагулянтной терапии, не реже одного раза в год, для своевременного выявления ХБП и при необходимости коррекции доз ЛС [58,93]. В случае КК < 60 мл/мин рекомендован более частый контроль почечной функции пациента (таблица 3) [58,93,103].

Таблица 3

**Рекомендуемая частота контроля почечной функции для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию**

Антикоагулянтная терапия	Частота исследования почечной функции			
	Первые 3 мес. Терапии	КК > 60 мл/мин	КК 30–60 мл/мин	КК < 30 мл/мин
ПОАК	каждые 3-4 недели	каждые 12 месяцев	каждые 6 месяцев	каждые 3 месяца
Варфарин	каждые 3-4 недели	каждые 6 месяцев	каждые 2-3 месяца	каждые 2-3 месяца

Согласно рекомендациям Национального почечного фонда для оценки фильтрационной способности почек рекомендуется использовать формулу СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), так как она доказала свою надежность при разных стадиях ХБП [62,67]. Однако в случае назначения ПОАК сохраняет актуальность расчет КК по формуле Кокрофта-Голта, так как эта формула использовалась исследователями во всех основных РКИ [58]. Именно на уровень КК следует ориентироваться при назначении и коррекции дозы антикоагулянтов.

### ***Назначение сниженной и полной дозы дабигатрана у пациентов с ХБП***

В исследовании RE-LY обе дозировки дабигатрана (150 мг и 110 мг) доказали свою эффективность и безопасность при использовании у пациентов с небольшим (КК 60 – 89 мл/мин) и умеренным (КК 30-59 мл/мин) снижением фильтрационной функции почек [22]. В отличие от крупномасштабных исследований, изучающих другие антикоагулянты, в исследовании RE-LY не проводилось коррекции дозы дабигатрана в зависимости от КК, при том, что около 19% пациентов имели исходно КК <50 мл/мин. Следует отметить, что показатель эффективности и безопасности обеих дозировок дабигатрана в отношении частоты ишемических событий и больших кровотечений не зависели от имеющегося у пациента ХБП [22].

В субанализе исследования RE-LY Hijazi и коллегами изучалась эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии дабигатраном в сравнении с варфарином в зависимости от исходной функции почек, оценка которой проводилась по основным трем формулам: Кокрофту-Голту, СКД-ЕРІ и MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [52] Пациенты были поделены на 3 группы: с нормальным КК ( $\geq 80$  мл/мин), с небольшим снижением КК (50 - 80 мл/мин) и с умеренным снижением КК (<50 мл/мин). Было обнаружено, что по мере снижения почечной функции нарастала частота развития больших

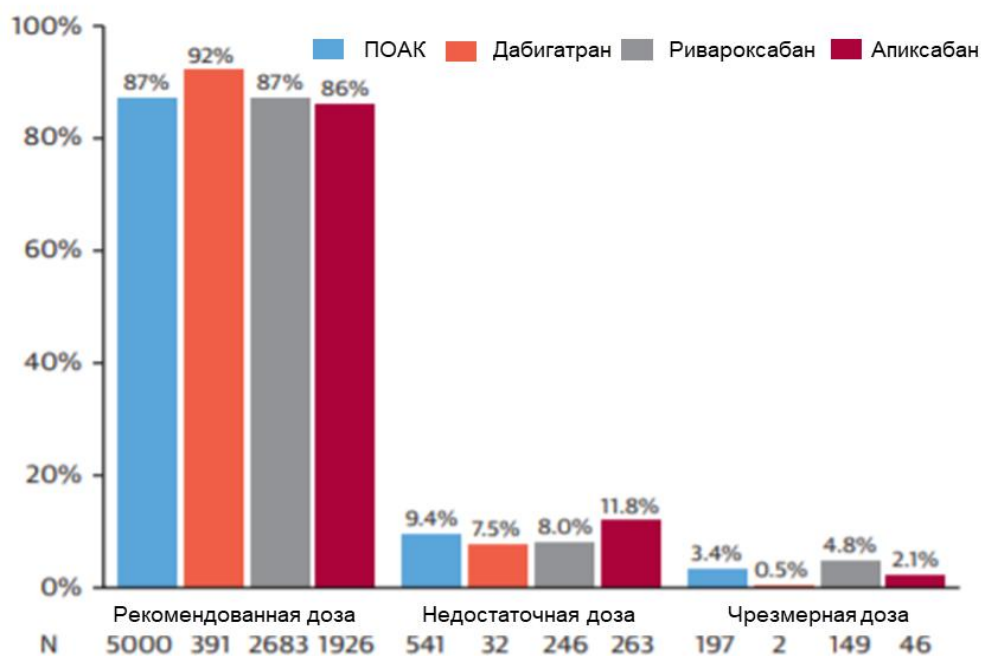
кровотечений (1,98%, 3,30% и 5,48%, соответственно), в том числе и внутричерепных кровоизлияний (0,20%, 0,51% и 0,69%), ИИ и ТЭО (0,88%, 1,59% и 2,16%, соответственно), а также смертности от любой причины (2,25%, 3,67% и 7,13% соответственно). Эффективность обеих доз дабигатрана подтверждала результаты, полученные в исследовании RE-LY, и авторами не было отмечено зависимости ее от почечной функции. В отношении больших кровотечений преимущество дабигатрана перед варфарином сохранялось лишь при СКФ $\geq$ 80 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. При прогрессировании же ХБП превосходство сниженной дозы дабигатрана перед варфарином в отношении больших кровотечений нивелировалось, несмотря на сохранение исходной эффективности [52]. Сравнительный анализ двух доз дабигатрана между собой по эффективности и безопасности в зависимости от почечной функции в субанализе не проводился.

В рамках продолжения исследования RE-LY для оценки эффективности и безопасности двух доз дабигатрана было организовано исследование RELY-ABLE с периодом наблюдения в среднем около 2,3 года [30]. Было обнаружено, что частота геморрагических, ишемических и фатальных событий была сопоставима с результатами, полученными в RE-LY. В исследовании RELY-ABLE преимущество стандартной дозы над сниженной было незначительным (ОР 0,92; 95% ДИ 0,67-1,27). Более того различий по уровню смертности также не было отмечено. Однако при приеме дабигатрана 150 мг отмечался более высокий риск большого кровотечения (ОР 1,26; 95% ДИ 1,04-1,53) [30].

### ***Необоснованное снижение дозы дабигатрана***

Одним из основных и важных условий достижения баланса в системе «безопасность/эффективность» при назначении антикоагулянтной терапии продолжает оставаться правильное дозирование ЛС. Однако в ряде случаев врачом может назначаться неоправданно низкая или высокая доза препарата для пациента. Так, в крупном исследовании The ORBIT-AF II Registry была проанализирована

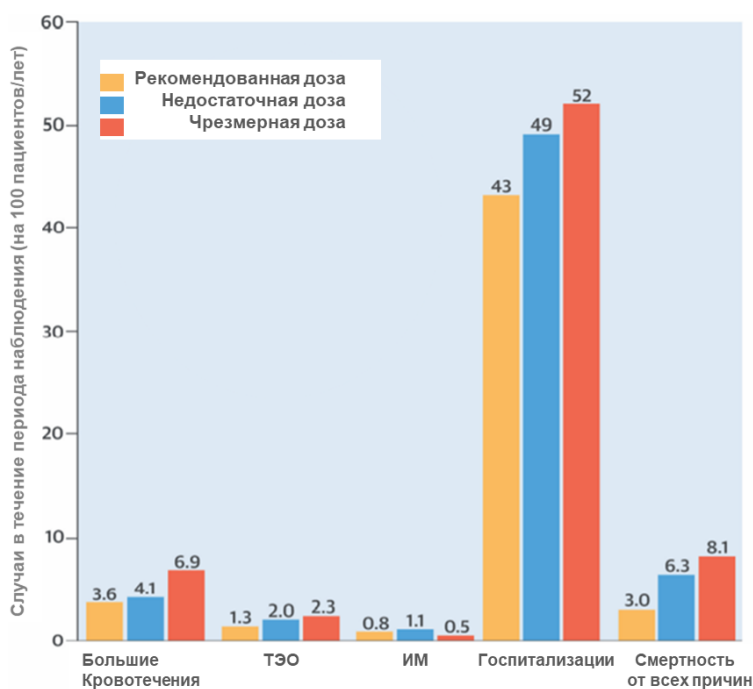
терапия 5738 пациентов. Было обнаружено, что 541 (9,4%) пациент получал недостаточную дозу ПОАК, 197 (3,4%) получали неоправданно высокую дозу, остальные же 5000 человек получали терапию в соответствии с клиническими рекомендациями [30] (рисунок 5).



**Рисунок 5 Распределение пациентов в зависимости от назначаемой дозы ПОАК [30]**

Пациенты, получающие неадекватные дозы антикоагулянтов, по сравнению с остальными были достоверно старше (79 и 80 лет vs 70 лет;  $p < 0,0001$ ) и имели более высокие баллы по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (96% и 97% vs 86%;  $p < 0,0001$ ) и шкале ORBIT (25% и 31% vs 11%;  $p < 0,0001$ ). Назначение доз ПОАК, превышающих рекомендованные, было ассоциировано с увеличением смертности от всех причин (ОР 1,91, 95% ДИ 1,02-3,60;  $p = 0,04$ ). В то же время назначение заведомо низкой дозы препарата для пациента приводило к увеличению частоты госпитализации, связанной с сердечно-сосудистыми событиями (ОР 1,26, 95% ДИ

1,07-1,50,  $p=0,007$ ). Основные результаты исследования представлены на рисунке 6.



**Рисунок 6 Клинические исходы пациентов, получающих рекомендованные и неадекватные дозы ПОАК [30]**

### **1.7 Влияние фармакокинетики и фармакогенетики на эффективность и безопасность дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП**

На сегодняшний день, данные по влиянию фармакокинетических и генетических факторов на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП весьма ограниченные.

Что касается корреляции клинических исходов и плазменной концентрации дабигатрана, то у пациентов с большими кровотечениями (в том числе геморрагическими инсультами)  $C_{SSmin}$  и  $C_{SSmax}$  были выше на 55% и 36%, соответственно, чем у пациентов без геморрагических осложнений. В то же время, плазменные концентрации дабигатрана достоверно не различались в группах пациентов вне зависимости от развития ишемического инсульта в ходе наблюдения за ними [78].

Среди 46 пациентов, проходивших лечение в клинической больнице г. Тайвань и получающих антикоагулянтную терапию дабигатраном, проводилось фармакокинетическое исследование с использованием жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии [65]. Большинство из них получали сниженную дозу антикоагулянта (110 мг два раза в день, n=38, 82,6%). Минимальная концентрация дабигатрана была достоверно выше у пациентов старше 75 лет, имеющих вес менее 50 кг и КК <50 мл/мин. Множественный линейный регрессионный анализ определил уровень сывороточного креатинина как один из ключевых факторов, влияющих на остаточную равновесную концентрацию дабигатрана ( $p < 0,005$ ) [65].

Ещё одно исследование, проводившееся в японской больнице среди 110 пожилых пациентов, заключалось в изучении фармакокинетики на фоне стандартных и уменьшенных доз антикоагулянтов [105]. В дальнейшем сравнивались полученные результаты с диапазонами концентраций, оцененными с использованием физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования. Снижение дозы антикоагулянта приводило к относительно небольшим изменениям фармакокинетики по сравнению со стандартной дозой. Статистический анализ показал, что почечная недостаточность, вероятно, не является единственным определяющим фактором для высоких концентраций дабигатрана в плазме [105]. Корреляции между фармакокинетическими параметрами дабигатрана и клиническими исходами пациентов (кровотечения, тромбозы, эмболические осложнения) в последних двух исследованиях не проводилось.

До сегодняшнего дня исследований по изучению влияния фармакогенетических факторов на фармакокинетику дабигатрана и клинические исходы среди российских пациентов не проводились.



На основании инструкции к применению дабигатрана присутствие таких факторов риска как возраст 75 лет и старше, умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин), одновременное применение ингибиторов P-гр, антиагрегантов или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе могут повышать риск кровотечения у пациентов [61]. Следовательно, по усмотрению врача, допускается снижение суточной дозы дабигатрана до 220 мг (110 мг 2 раза в сутки). Часто стремление врача минимизировать риски кровотечений приводит к назначению неоправданно низких доз антикоагулянтов, при этом не учитываются сохраняющиеся высокие риски тромбоэмболических осложнений. Благодаря однородной когорте пациентов, отягченной наличием ХБП и являющейся своеобразной фокусной группой для оценки геморрагических и ишемических событий, появится возможность оценить вклад вышеуказанных факторов в риски развитие кровотечений для того, чтобы “нивелировать” рекомендации инструкции “на усмотрение врача” и объективизировать показания для снижения дозы дабигатрана.

На сегодняшний день исследований по влиянию генетических факторов на фармакокинетику дабигатрана, а также такие серьезные клинические исходы, как кровотечения и тромбоэмболические осложнения, среди российской популяции пациентов с ФП и ХБП нет. Это и послужило предметом нашего диссертационного исследования. Полученные данные фармакокинетических и фармакогенетических исследований могут значительно повысить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии дабигатраном. Однако, следует заметить, что трансляция результатов таких исследований представляет собой достаточно трудоемкий процесс.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Общая характеристика обследованных больных**

Диссертационная работа представляет собой открытое, проспективное, наблюдательное когортное исследование, которое проводилось в несколько этапов:

- 1) отбор пациентов;
- 2) забор крови для проведения фармакокинетического и фармакогенетического исследований;
- 3) динамическое наблюдение пациентов
- 4) анализ полученных данных.

В исследование были включены пациенты с ФП и сопутствующей ХБП стадии 3А и 3В на момент включения. В соответствии с показаниями пациентам, находящимся на стационарном лечении или амбулаторном наблюдении (клиника Факультетской терапии УКБ №1 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова), назначалась антикоагулянтная терапия дабигатраном в полной или сниженной дозе. В дальнейшем через 5 дней регулярного приема дабигатрана перед очередным приемом утром проводился забор анализа крови для фармакокинетического и фармакогенетического исследования.

Обязательным этапом для всех пациентов стало подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании, в том числе согласие на проведение фармакогенетического тестирования. Проведение исследования было одобрено локальным комитетом по этике (протокол № 11-17 заседания от 06.12.2017).

## 2.2 Критерии включения и исключения из исследования

В исследование включались пациенты старше 18 лет с подтвержденной фибрилляцией предсердий по данным 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) или суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и ХБП 3А и 3В стадиями. На основании данных эхокардиографии (ЭхоКГ) исключалось наличие протезированных клапанов и умеренного или тяжелого митрального стеноза. ХБП С3 ставилось пациентку на основании расчетной СКФ с использованием формулы СКД-ЕРІ, а также с учетом имеющихся заболеваний почек в анамнезе, изменений мочевого осадка и уровня альбуминурии/протеинурии, проведенного УЗИ почек.

### *Критерии включения пациентов в исследование:*

1. Мужчины и женщины старше 18 лет.
2. Фибрилляция предсердий неклапанной этиологии, подтвержденная при регистрации 12-канальной ЭКГ или суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру с риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$  балла для мужчин и  $\geq 2$  баллов для женщин.
3. Хроническая болезнь почек 3А и 3В стадиями в соответствии с определением KDIGO 2012.
4. Наличие письменного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

### *Критерии не включения пациентов в исследование:*

1. Возраст младше 18 лет.
2. Период лактации и/или беременность.
3. Пациенты с митральным стенозом средней/тяжелой степени и/или протезированными клапанами.
4. Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта менее 30 мл/мин.

5. Обратимые причины фибрилляции предсердий (тиреотоксикоз, оперативные вмешательства на сердце, злоупотребление алкоголем и др.).
6. Клинически значимое активное кровотечение на момент включения пациента в исследование.
7. Состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий:
  - прием антиагрегантных препаратов на момент включения в исследование;
  - массивное кровотечение любой локализации;
  - травмы головного или спинного мозга;
  - оперативное вмешательство высокого риска в течение последних 3-х месяцев;
  - геморрагический инсульт (или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией) в течение последних 12 месяцев;
  - внутричерепное кровотечение (ВЧК) в анамнезе;
  - обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки;
  - анемия (гемоглобин менее 100 г/л) или тромбоцитопения ( $<100 \times 10^9/\text{л}$ ) любой этиологии;
  - артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза).
8. Наличие сопутствующей патологии:
  - системные заболевания соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.);
  - гематологические заболевания, влияющие на гемостаз;

- онкологические заболевания (анамнестические данные);
- выраженная печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью);
- выраженная почечная недостаточность (КК<30 мл/мин);
- ТГВ/ТЭЛА в течение предшествующих 6 месяцев;
- тяжелые психические расстройства;
- длительный прием препаратов с доказанным нефротоксическим действием (НПВС, цитостатики, антибиотики, и др.).

9. Отказ пациента от подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

10. Пациенты, которые не смогут завершить участие в исследовании по какой-либо причине (низкая приверженность лечению, ожидаемая продолжительность жизни менее двух лет и др.).

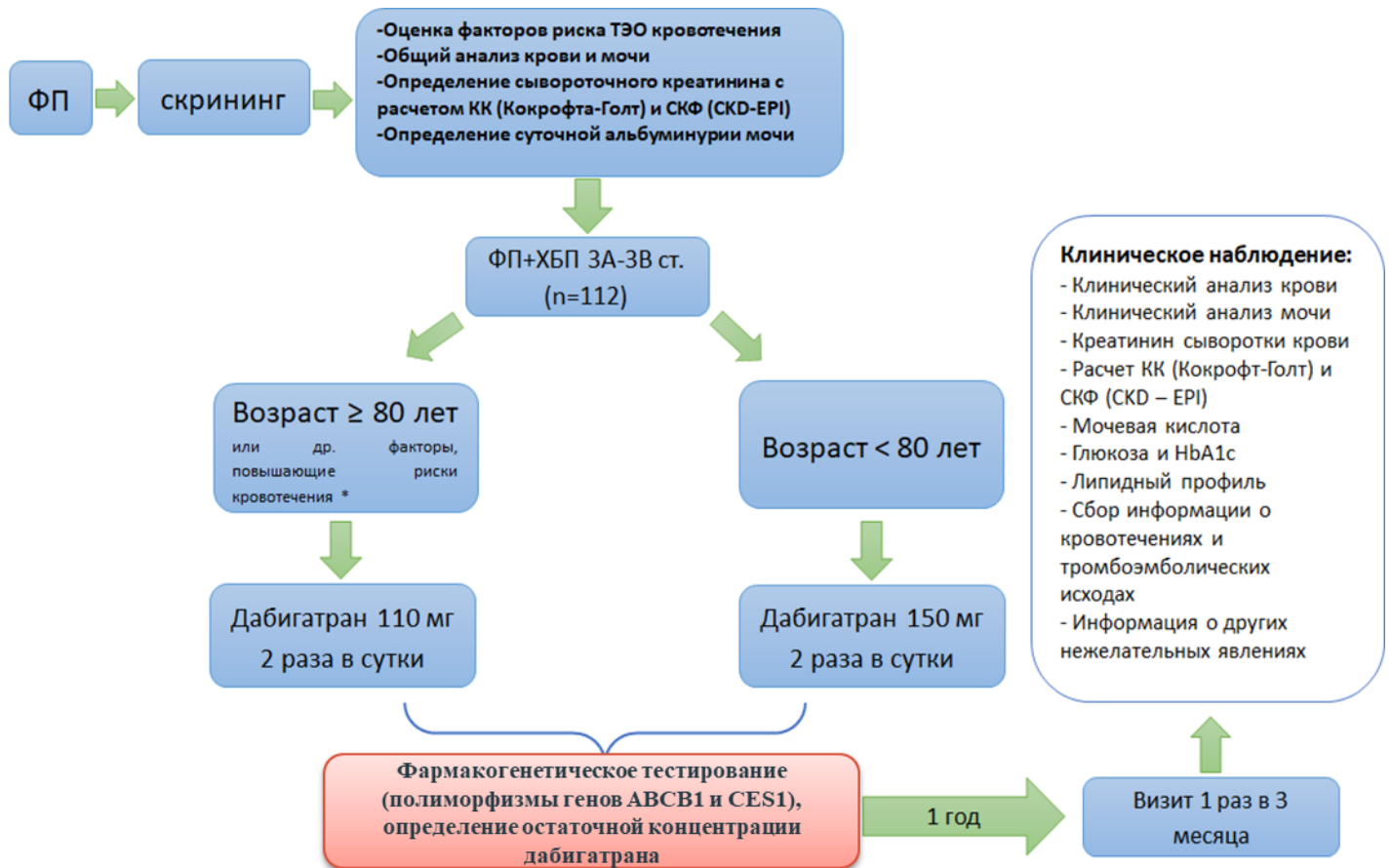
***Критерии исключения пациентов из исследования:***

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
2. Несоблюдение протокола исследования.
3. Отмена антикоагулянтной терапии по любым причинам
4. Беременность.

**2.3 Клинико-демографические характеристики пациентов и дизайн исследования**

При включении в исследование проводился подробный сбор анамнеза, осмотр пациента, оценка риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, риска кровотечений по шкале HAS-BLED и оценка факторов риска развития кровотечений (модифицируемых, частично модифицируемых, не модифицируемых), почечной функции (КК по Кокрофту-Голту, СКФ по СКD-EPI), а также определение суточной микроальбуминурии. Также оценивалось наличие у пациента основной и сопутствующей патологии: артериальной гипертензии (АГ),

ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета (СД), перенесенных инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА). Исходно всем пациентам проводилась регистрация 12-канальной ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, а также ЭхоКГ для исключения патологии клапанного аппарата сердца. При наличии показаний проводились дополнительные лабораторные и инструментальные методы обследования, не являвшиеся обязательными для всех участников. В случае имеющихся в анамнезе у пациента заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта или характерных жалоб выполнялась ЭГДС. Повторные визиты в клинику осуществлялись каждые 3 месяца, в случае необходимости (пароксизм фибрилляции или другие причины ухудшения самочувствия) – чаще. На них проводился сбор информации о геморрагических и тромбоэмболических событиях и других нежелательных побочных явлениях, оценка почечной функции в динамике, перерасчет рисков ТЭО и кровотечений по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED. При невозможности пациента явиться на прием в клинику осуществлялся телефонный звонок. Схематически дизайн исследования представлен на рисунке 7.



**Примечание.** \* Присутствие таких факторов как возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин), одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина, или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе могут повышать риск кровотечения [22]. У пациентов с одним или более указанных факторов риска, по усмотрению врача, возможно снижение суточной дозы препарата дабигатран до 220 мг (110 мг 2 раза в сутки).

### Рисунок 7 Дизайн исследования

Расчет риска развития тромбоэмболических осложнений проводилась с использованием шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (таблица 4). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2016 г.) по диагностике и лечению ФП, наличие 2 баллов и выше у женщин и более 1 балла у мужчин является показанием к назначению антикоагулянтной терапии [58].

**Оценка риска развития инсульта и системных ТЭО у больных с ФП по шкале CHA2DS2-VASc [58]**

<b>Код</b>	<b>Фактор риска</b>	<b>Баллы</b>
<b>C</b>	Застойная сердечная недостаточность – клиника СН или объективное снижение ФВ ЛЖ	<b>1</b>
<b>H</b>	Артериальная гипертензия – как минимум 2-кратная регистрация АД в покое > 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов	<b>1</b>
<b>A</b>	Возраст 75 лет или старше	<b>2</b>
<b>D</b>	Сахарный диабет – гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или терапия пероральными гипогликемическими препаратами и/или инсулином	<b>1</b>
<b>S</b>	Инсульт, ТИА или системная тромбоэмболия в анамнезе	<b>2</b>
<b>V</b>	Сосудистое заболевание – перенесенный инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов или атеросклеротические бляшки в аорте	<b>1</b>
<b>A</b>	Возраст 65-74 года	<b>1</b>
<b>S</b>	Женский пол	<b>1</b>

*Примечание.* АД – артериальное давление, СН – сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Стратификация риска геморрагических осложнений проводилась по шкале HAS-BLED (таблица 4) [58]. Данная шкала продолжает достаточно широко использоваться, как в исследованиях, так и клиницистами перед назначением ПОАК.



**Шкала оценки риска геморрагических осложнений HAS-BLED [58]**

<b>Код</b>	<b>Факторы риска</b>	<b>Баллы</b>
<b>H</b>	Артериальная гипертензия (САД>160 мм рт.ст.)*	<b>1</b>
<b>A</b>	Нарушение функции почек (диализ, трансплантация или уровень сывороточного креатинина $\geq 200$ мкмоль/л) или печени (тяжелое хроническое заболевание или уровень билирубина плазмы > 2 ВГН в сочетании с повышенными АсТ/АлТ/ЩФ >3 ВГН) (по 1 баллу)	<b>1 или 2</b>
<b>S</b>	Инсульт в анамнезе	<b>1</b>
<b>B</b>	Кровотечение/предрасположенность к кровотечениям в анамнезе (в т.ч. анемия)	<b>1</b>
<b>L</b>	Лабильное МНО (<60% времени в ТД)*	<b>1</b>
<b>E</b>	Возраст>65 лет	<b>1</b>
<b>D</b>	Прием препаратов, повышающих риск кровотечения (НПВС, антиагреганты), или алкоголя (по 1 баллу)*	<b>1 или 2</b>

**Примечание:** САД – систолическое артериальное давление, ВГН – верхняя граница нормы, ТД – терапевтический диапазон, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства. \* отмечены модифицируемые факторы риска кровотечений [58].

Высоким риск развития кровотечений считался от суммы баллов более 3.

**Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений [58].**

<b>Модифицируемые ФР кровотечения</b>	<b>Потенциально модифицируемые ФР</b>	<b>Немодифицируемые ФР кровотечения</b>
Артериальная гипертензия (САД >160 мм рт.ст.)	Анемия	Возраст (>65 лет) ( $\geq 75$ лет)
Лабильное МНО или ТДВ <60% у пациентов, принимающих АВК	Нарушение функции почек	Большое кровотечение в анамнезе
Прием лекарственных препаратов, предрасполагающих к развитию кровотечения (антитромботические и нестероидные противовоспалительные препараты)	Нарушение функции печени	Генетические факторы
Чрезмерное употребление алкоголя ( $\geq 8$ доз/неделю)	Снижение количества тромбоцитов или нарушение их функции	Злокачественное новообразование
		Хронический диализ у пациентов с ХБП или трансплантация почки
		Цирроз печени

**Примечание:** АВК – антагонисты витамина К, САД – систолическое артериальное давление, МНО – международное нормализованное отношение, ФР – фактор риска, ХБП – хроническая болезнь почек, ТДВ – период времени в терапевтическом диапазоне.

**2.4 Оценка фильтрационной функции почек**

Оценка фильтрационной способности почек проводилась по двум формулам: Кокрофта-Голта для расчета КК и формула СКД-ЕРІ для расчета СКФ.

**Формула Кокрофта-Голта для определения клиренса креатинина (мл/мин)****[56]**

Для женщин:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{Вес, кг} \times 1,04}{\text{Креатинин плазмы (мкмоль/л)}} \text{ ИЛИ } \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{Вес, кг} \times 0,85}{72 \times \text{Креатинин плазмы (мг/100 мл)}}$$

Для мужчин:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{Вес, кг} \times 1,23}{\text{Креатинин плазмы (мкмоль/л)}} \text{ ИЛИ } \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{Вес, кг}}{72 \times \text{Креатинин плазмы (мг/100 мл)}}$$

**Формула СКД-ЕРІ [56]**

СКД-ЕРІ для белых женщин с уровнем креатинина  $\leq 0,7$  мг/дл ( $\leq 62$  мкмоль/л):

$$pСКФ = 144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{возраст}}$$

СКД-ЕРІ для белых женщин с уровнем креатинина  $> 0,7$  мг/дл ( $> 62$  мкмоль/л):

$$pСКФ = 144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$$

СКД-ЕРІ для белых мужчин с уровнем креатинина  $\leq 0,9$  мг/дл ( $\leq 80$  мкмоль/л):

$$pСКФ = 141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{возраст}}$$

СКД-ЕРІ для белых мужчин с уровнем креатинина  $> 0,9$  мг/дл ( $> 80$  мкмоль/л):

$$pСКФ = 141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$$

ХБП 3А и 3В стадии ставилась пациенту при наличии  $pСКФ \leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (по формуле СКД-ЕРІ) и/или в сочетании с одним или более маркером почечного повреждения:

- альбуминурия - отношение Ал/Кр в моче  $\geq 30$  мг/г ( $\geq 3$  мг/ммоль);

- наличие протеинурии, изменения осадка мочи (в общем анализе мочи);
- структурные и/или морфологические изменения почек (при УЗИ почек);
- нефрэктомия/трансплантация почки в анамнезе;
- в течение 3-х месяцев даже в отсутствие других маркеров повреждения почек [6].

ХБП классифицировалось по уровню СКФ и альбуминурии (таблица 7).

Таблица 7

### Классификация ХБП по уровню СКФ [54]

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60 – 89	Незначительно сниженная *
C3a	45 – 59	Умеренно сниженная
C3б	30 – 44	Существенно сниженная
C4	15 – 29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т) **

**Примечание:** \*-в отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП; \*\*-если пациент получает заместительную почечную терапию, следует указать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т).

### Классификация ХБП по уровню альбуминурии [6,56]

Показатель, метод оценки	Оптимальная или незначительно повышенная (A1)	Высокая (A2)	Очень высокая (A3)
<b>Альбумин в моче</b>			
СЭА (мг/сут)	<30	30 – 300	>300
Ал/Кр мочи (мг/г)	<30	30 – 300	>300
Ал/Кр мочи (мг/ммоль)	<3	3 – 30	>30
<b>Общий белок в моче</b>			
СЭБ (мг/сут)	<150	150 – 500	>500
Об/Кр мочи (мг/г)	<150	150 – 500	>500
Об/Кр мочи (мг/ммоль)	<15	15 – 50	>50

**Примечания:** СЭА – суточная экскреция альбумина, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин, СЭБ – суточная экскреция белка, об/Кр – отношение общий белок/креатинин

### 2.5 Оценка тяжести кровотечений

Для характеристики кровотечений использовались критерии Международного общества по проблемам тромбоза и гемостаза ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [79].

Большое кровотечение определялось как острое клинически явное кровотечение, характеризующееся одним или более признаком:

- снижение уровня гемоглобина на 20 г/л и более;

- необходимость переливания как минимум 2 доз эритроцитарной массы;
- кровотечение/кровоизлияние, возникшее как минимум в одной из критичных зон: интракраниальное, интраспинальное, интраокулярное (конъюнктивальное кровоизлияние не относится к интраокулярным), перикардальное, внутримышечное с синдромом сдавления, брюшинное;
- кровотечение, приведшее к летальному исходу.

Клинически значимое небольшое кровотечение определялось как клинически явное кровотечение, не соответствующее критериям большого кровотечения, но вызвавшее необходимость госпитализации, оказания квалифицированной медицинской помощи или изменения антитромботической терапии. Малым считали любое другое кровотечение, которое не соответствовало критериям большого и клинически значимого небольшого [79].

## **2.6 Фармакокинетическое исследование**

В ходе фармакокинетического тестирования проводилось определение остаточной равновесной концентрации дабигатрана. Для этого осуществлялся забор крови в вакуумные пробирки с литий-гепарином Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co.Ltd, Китай) емкостью 6 мл, через 13-15 часов после последнего приема дабигатрана [8]. В дальнейшем образцы крови центрифугировались при 3000 об/мин в течение 15 мин, а выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа Эппендорф и замораживалась при температуре  $-28^{\circ}\text{C}$  до момента проведения анализа [8].

С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием определялась остаточная равновесная концентрация дабигатрана [8]. В работе использовали жидкостной хроматограф Agilent 1200, совмещенный с масс-спектрометром Agilent 6410. Регистрацию

спектров проводили по молекулярным ионам в режиме множественных реакций с использованием положительной ионизации молекул электроспреем [8]. Концентрации дабигатрана в образцах плазмы крови рассчитывали с использованием в качестве внутреннего стандарта дейтерированного аналога соединения. Расчеты проводили с использованием специализированного программного обеспечения Agilent Mass Hunter Workstation Software, версии Data Acquisition v. B.08.02, Qualitative Navigator v. B.08.00, Qualitative Workflow v. B.08.00 [8].

## 2.7 Определение полиморфизмов генов *CES1* и *ABCB1*

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили 4 мл венозной крови, собранные с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат) и в дальнейшем замороженные при температуре  $-28^{\circ}\text{C}$  до момента проведения тестирования [8]. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при  $95^{\circ}\text{C}$  в течение 3 мин, затем денатурации при  $95^{\circ}\text{C}$  – 10 сек и отжиг при  $60^{\circ}\text{C}$  – 30 сек в течение 50 циклов [8]. 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*, а также соответствие их распределения закону Харди-Вайнберга. Для этого использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System с помощью наборов "SNP-Скрин" [8].

## 2.8 Статистическая обработка данных

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  $\chi^2$  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.



### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

#### 3.1 Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Всего в исследование было включено 112 пациентов, из которых 43 (38,4%) были мужского пола, а 69 (61,6%) – женского пола. Средний возраст участников составил  $73,3 \pm 8,2$  лет (51-89 лет). В среднем ИМТ оказался  $29,8 \pm 5,6$  кг/м<sup>2</sup>.

Пациенты были поделены на 2 сопоставимые между собой группы в зависимости от назначенной дозы дабигатрана: 110 мг 2 раза/сутки (Д110) и 150 мг 2 раза/сутки (Д150). Полная эпидемиологическая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 9.

#### Эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Таблица 9

Показатель	Группа дабигатрана 110 мг х 2 (n = 49)	Группа дабигатрана 150 мг х 2 (n = 63)	Всего (n = 112)	Р- достоверность
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
Возраст $\geq$ 80 лет	29 (57,2%)	0 (0%)	29 (25,9%)	<0,001
Возраст <70 лет	0 (0%)	32 (50,8%)	32 (28,6%)	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$29 \pm 5,5$	$30,4 \pm 5,7$	$29,8 \pm 5,6$	0,24

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, медианный балл	4 (2-7)	3 (1-7)	4 (1-7)	0,06
HAS-BLED, медианный балл	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	<0,0001
<b>Форма фибрилляции предсердий</b>				
Пароксизмальная форма	31 (63,3%)	43 (68,2%)	74 (66,1)	0,688
Постоянная форма	18 (36,7%)	20 (31,8%)	38 (33,9)	
<b>Сопутствующая патология</b>				
Артериальная гипертензия	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
Сахарный диабет	16 (32,6%)	21 (33,3%)	37 (33%)	1
ОНМК/ТИА в анамнезе	2 (4,1%)	1 (1,6%)	3 (2,6%)	0,73
<b>Хроническая болезнь почек</b>				
С3а (СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	32 (65,3%)	51 (80,9%)	83 (74,1%)	0,082
С3б (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	17 (34,7%)	12 (19,1%)	29 (25,9%)	
КК (по Кокрофту-Голту) ≤50 мл/мин	32 (65,3%)	14 (22,2%)	46 (41,1%)	<0,0001

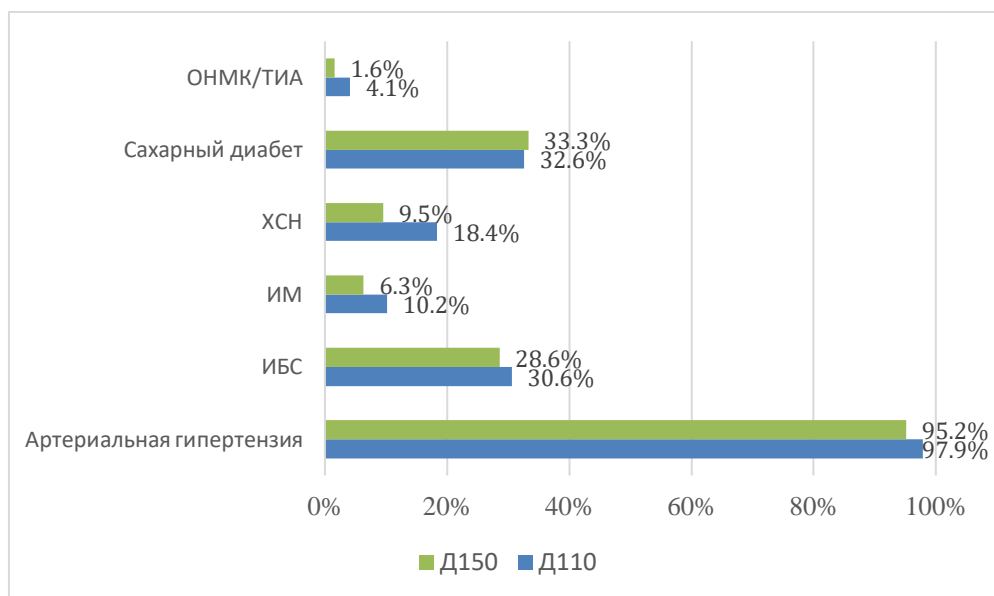
КК (по Кокрофту-Голту) >50 мл/мин	17 (34,7%)	49 (77,8%)	66 (58,9%)	
<b>Сопутствующая терапия</b>				
Бета-блокаторы	41 (83,6%)	36 (57,2%)	77 (68,7%)	1
иАПФ/БРА	37 (75,5%)	58 (92%)	95 (84,8%)	0,019
Блокаторы кальциевых каналов	17 (34,7%)	21 (33,3%)	38 (33,9%)	1
Диуретики	21 (42,8%)	24 (38,1%)	45 (40,2%)	0,7
АМКР	9 (18,4%)	8 (12,7%)	17 (15,2%)	0,44
Дигоксин	5 (10,2%)	6 (9,5%)	11 (9,8%)	1
Антиаритмики (кроме амиодарона)	7 (14,3%)	14 (22,2%)	21 (18,7%)	0,34
Амиодарон	12 (24,4%)	11 (17,5%)	23 (20,5%)	0,48
Статины	33 (67,3%)	49 (77,8%)	82 (73,2%)	0,28
Ингибиторы протонной помпы	17 (34,7%)	19 (30,2%)	36 (32,2%)	0,685

*Примечание.* АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; иАПФ – ингибиторы АПФ; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КК – клиренс креатинина; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; С2 – С4 – стадии ХБП; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Чаще всего пациенты имели пароксизмальную (63,3%) форму фибрилляции предсердий; персистирующая и длительно персистирующая формы не регистрировались.

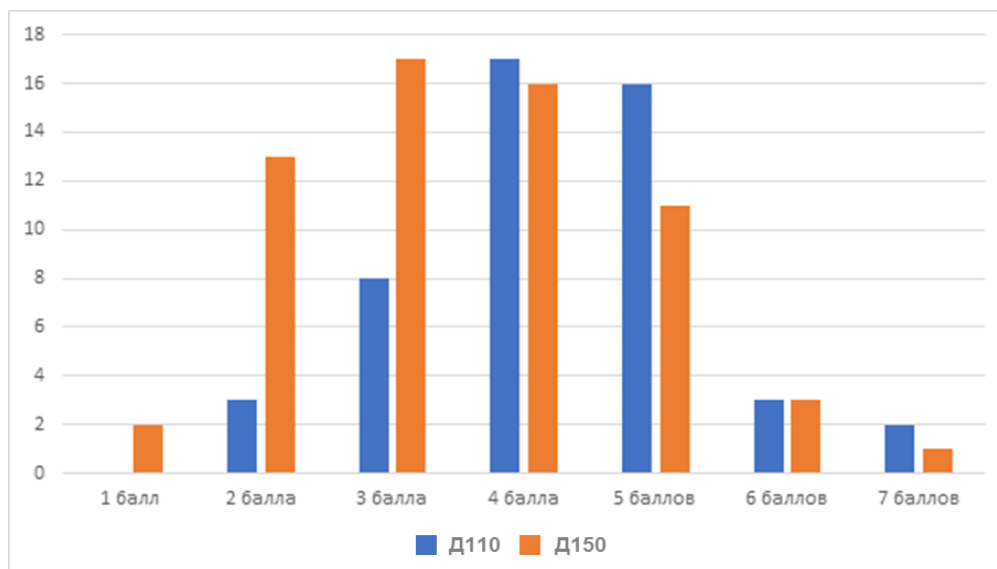
Среди сопутствующей патологии лидировала артериальная гипертензия, которая была в анамнезе наблюдалась у 108 из 112 человек (96,4%), сахарный

диабет был диагностирован у каждого третьего пациента (33%) (рисунок 8). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе была у 33 пациентов (29,5%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была диагностирована у 15 пациентов (13,4%).



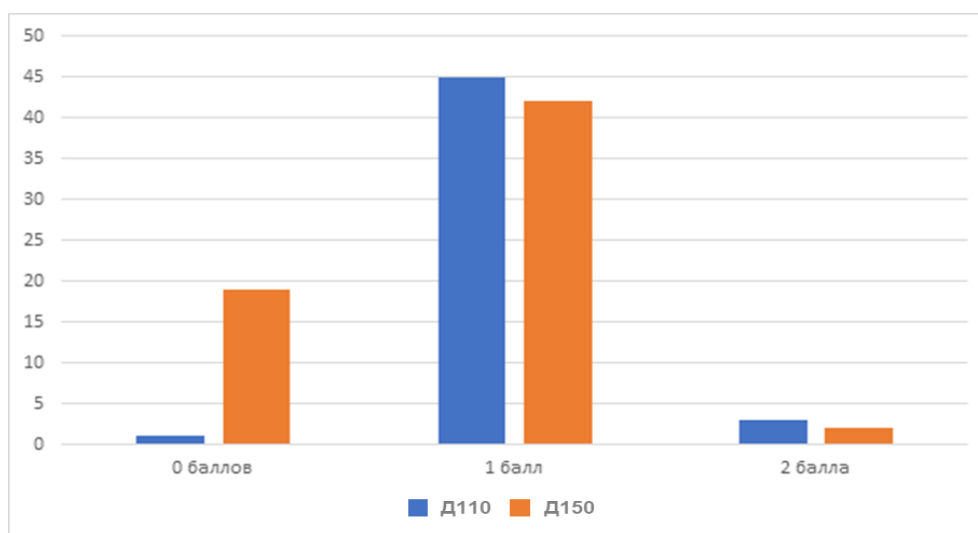
**Рисунок 8 Структура основных сопутствующих заболеваний**

По шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc результаты были представлены в баллах от 1 до 7. Среднее значение по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у пациентов, находящихся на терапии сниженной дозы дабигатрана (110 мг 2 раза/сутки) составило 4,28±1,13 балла. У пациентов, получающих стандартную дозу дабигатрана (150 мг 2 раза/сутки) среднее значение по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составило 3,5±1,3 балла (рисунок 9). В обеих группах среднее количество баллов соответствовало высокому риску ишемического инсульта/ТИА и ТЭО (около 4% случаев в год).



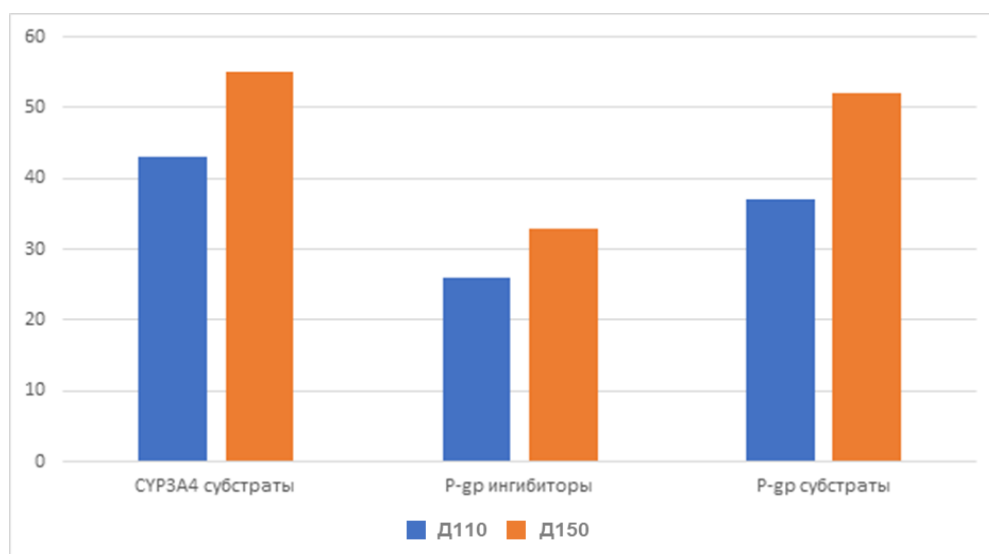
**Рисунок 9** Распределение всех пациентов в соответствии с баллами по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Что касается средних баллов по шкале HAS-BLED, то у пациентов наблюдалась аналогичная тенденция, как и в случае шкалы ТЭО: пациенты на сниженной дозе имели выше количество баллов по сравнению с пациентами, получающими 150 мг 2 раза/сутки ( $1,04 \pm 0,28$  против  $0,71 \pm 0,52$ ,  $p < 0,0001$ ). Риск геморрагических осложнений у обследуемых больных был умеренным. На рисунке 10 представлено распределение пациентов в зависимости от количества баллов по шкале HAS-BLED.



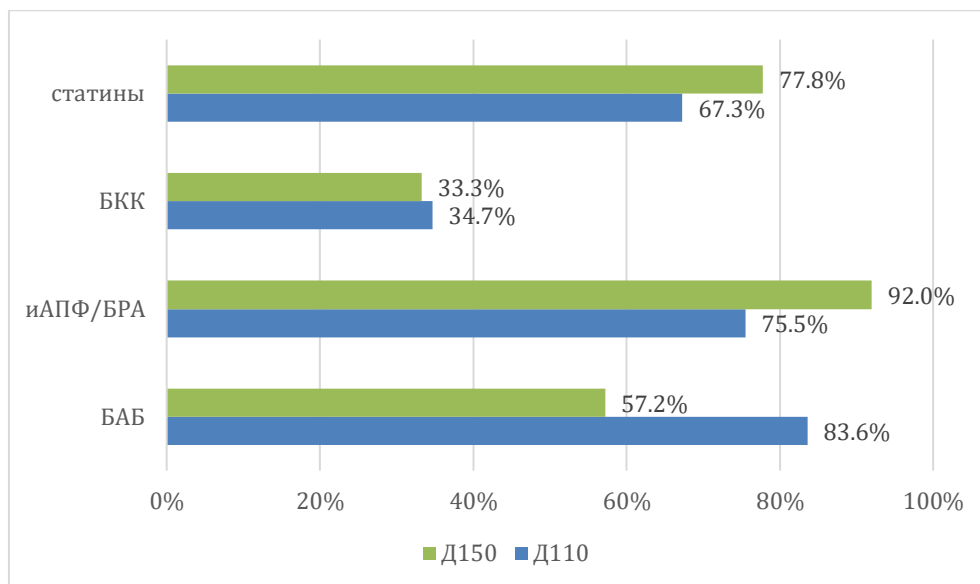
**Рисунок 10** Распределение всех пациентов в соответствии с баллами по шкале HAS-BLED

Также нами были проанализирована частота применения пациентами некоторых классов препаратов из числа сопутствующей терапии, которые могли потенциально оказывать влияние на фармакокинетику дабигатрана: бета-адреноблокаторов (ББ), блокаторов кальциевых каналов (БКК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину-II (БРА), амиодарона, статинов и ингибиторов протонной помпы (ИПП) (таблица 9). Распределение пациентов в зависимости от приема субстратов СYP3A4 и/или субстратов/ингибиторов P-гр представлено на рисунке 11.



**Рисунок 11 Распределение всех пациентов в зависимости от приема субстратов СYP3A4 и/или субстратов/ингибиторов P-гр**

Следует отметить, что препараты с доказанным нефропротективным действием довольно часто назначались пациентам: 84,8% всех пациентов принимали иАПФ или БРА, 73,2% - статины (рисунок 12).



**Рисунок 12 Структура случаев назначения нефропротективных препаратов**

### **Потеря контакта с пациентами за время исследования**

За время наблюдения по различным причинам выбыло 15 (13,4%) пациентов. Из них 11 человек отказались от участия в связи с отсутствием возможности осуществления регулярных повторных визитов. Остальные пациенты по разным причинам перешли на прием других пероральных антикоагулянтов (стойкая диспепсия на фоне приема дабигатрана; тяжелое желудочно-кишечное кровотечение и гематурия, прекращающееся после замены дабигатрана на апиксабан). Они вошли в анализ по исходным показателям, однако в дальнейшем анализ динамики изменения почечной функции проводился по оставшимся 95 пациентам.

Кроме того, было зафиксировано 4 летальных исхода: 1 фатальное желудочно-кишечное кровотечение, 1 тяжелая ТЭЛА (подтвержденное патологоанатомическим исследованием) и 2 внезапные острые сердечные недостаточности (вскрытия не проводились), повлекшие за собой смерть пациента.

### 3.2 Оценка фильтрационной функции почек

Исходно в группе Д110 средний уровень креатинина плазмы составил  $108,9 \pm 17,9$ , а в группе Д150 –  $106,1 \pm 18,05$  мкмоль/л ( $p=0,4$ ). В группе Д110 наблюдалось достоверно ниже средний уровень КК, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта, чем в Д150 ( $48,2 \pm 10,5$  против  $61 \pm 14,4$  мл/мин,  $p=0,002$ ). Данная тенденция наблюдалась и в отношении средней СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ ( $48 \pm 7,5$  против  $52,6 \pm 7,43$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ,  $p<0,0001$ ) (таблица 10).

Таблица 10

#### Исходные показатели фильтрационной функции почек у пациентов в группах Д110 и Д150

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

*Примечание:* СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, КК – клиренс креатинина по Кокрофту-Голту

#### Оценка почечной функции у пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета



При анализе клинических данных пациентов среди тех, у кого был диагностирован сахарный диабет, имелась тенденция к большему количеству пациентов, получавших дабигатран 150 мг 2 раза/сутки и имеющих ХБП 3А ст. ( $p > 0,05$ ). Было выявлено, что вне зависимости от наличия диагноза СД исходный уровень креатинина, КК и СКФ у пациентов с ФП был сопоставим в обеих группах ( $p > 0,05$ , t-критерия Стьюдента) (таблица 11). Также пациенты по стадии ХБП пациенты с СД и без достоверно не различались ( $p > 0,05$ , тест Фишера).

Таблица 11

**Исходные показатели функции почек у всех пациентов в зависимости от наличия СД**

Показатель	СД есть (n=37)	СД нет (n=75)	Р-достоверность
ХБП 3А ст., количество человек (%)	28 (33,8%)	55 (66,2%)	1
ХБП 3В ст., количество человек (%)	9 (31,1%)	20 (68,9 %)	
Средний креатинин, мкмоль/л	111,2±19,9	105,4±16,7	0,14
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	51,1±8,3	50,3±7,5	0,6
КК (по Кокрофту-Голту), мл/мин	58,7±16,3	53,7±13	0,1

За все время наблюдения в группе пациентов с СД было зафиксировано 9 геморрагических событий (24,3%), в группе без СД – также 9 (12%). Достоверных различий обнаружено не было ( $p = 0,108$ ).

В нашей работе мы оценили динамику показателей фильтрационной функции почек (креатинина, СКФ по СКД-ЕРІ, КК по Кокрофту-Голту) по исходным и конечным значениям у пациентов в зависимости от дозы дабигатрана и стадии ХБП (таблицы 12 и 13).

Было обнаружено, что в группе пациентов с ХБП 3А было отмечено значимое снижение СКФ ( $54,2 \pm 5,2$  и  $57,2 \pm 10,43$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,044$ , тест Вилкоксона), при этом в группе с ХБП 3В наблюдалась тенденция к снижению КК ( $44,3 \pm 11$  и  $41,6 \pm 12,7$  мл/мин,  $p=0,047$ , тест Вилкоксона) (таблица 12). По остальным показателям статистически значимой динамики обнаружено не было.

По уровню креатинина, СКФ по СКД-ЕРІ и КК в группах, получающих дабигатран 110 и 150 мг 2 раза/сутки, не было выявлено статистически значимой динамики ( $p > 0,05$ , тест Вилкоксона) (таблица 13).

Таблица 12

**Исходные и конечные значения показателей почечной функции у пациентов в зависимости от стадии ХБП**

	ХБП 3А ст.			ХБП 3В ст.		
	Начальное значение	Конечное значение	Р-достоверность	Начальное значение	Конечное значение	Р-достоверность
Креатинин, мкмоль/л	$102,7 \pm 15,3$	$99,2 \pm 16,8$	0,17	$120,5 \pm 18,7$	$118,2 \pm 17,9$	0,52
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$54,2 \pm 5,2$	$57,2 \pm 10,4$	0,044	$40,2 \pm 3,07$	$40,6 \pm 3,7$	0,48
КК, мл/мин	$59,2 \pm 13,3$	$59,02 \pm 16,2$	0,49	$44,3 \pm 11$	$41,6 \pm 12,7$	0,047

**Исходные и конечные значения показателей почечной функции у пациентов в зависимости от дозы дабигатрана**

	Дабигатран 110 мг 2 раза/сутки			Дабигатран 150 мг 2 раза/сутки		
	Начальное значение	Конечное значение	Р-достоверность	Начальное значение	Конечное значение	Р-достоверность
Креатинин, мкмоль/л	108,9 ± 17,9	107,4±15,7	0,9	106,1 ± 18,05	111,9±21,12	0,2
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м2	48 ± 7,5	48,4±9,2	0,86	52,6 ± 7,43	56,07±12,5	0,36
КК, мл/мин	48,2 ± 10,5	45,25±8,8	0,13	61 ± 14,4	61,5±18,7	0,37

### 3.3 Фармакогенетическое тестирование пациентов с ФП и ХБП

104 пациентам было проведено фармакогенетическое тестирование по выбранным полиморфизмам генов *ABCB1* и *CES1*. В ходе изучения полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1* было выявлено 15 (14,4%) пациентов – гомозигот «дикого типа» (генотип *CC*), 30 (50%) – гетерозигот (генотип *CT*) и 53 (51%) пациентов – носители генотипа *TT*. По полиморфизму *rs1045642 (C3435T)* гена *ABCB1* 19 (18,3%) пациентов – носители генотипа *CC*, 61 (58,6%) – пациенты с генотипом *CT*, а 24 (23,1%) пациентов – с генотипом *TT*. Распределение генотипов по *CES1 rs2244613* оказалось следующим: 62 носителей генотипа *AA* (64,6%), 29 - с генотипом *AC* (30,2 %) и 5 – *CC* (5,2 %). 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 14.

Распределение генотипов *ABCB1* и *CES1* и аллелей среди пациентов

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%, что оказалось меньше, чем в исследовании RE-LY (32,8%).

### 3.4 Оценка особенностей фармакокинетики дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП

Следует отметить высокую межиндивидуальную вариабельность остаточной равновесной концентрации дабигатрана у пациентов: от 0 нг/мл (концентрация дабигатрана настолько мала, что не определялась анализатором) до 771,7 нг/мл

(среднее значение – 92 нг/мл). У пациентов, принимающих дозу дабигатрана 300 мг/сутки, средняя  $C_{SSmin}$  составила 96,8 (0-484,4) нг/мл, у тех, кто находился на сниженной дозе 220 мг/сутки - 92 (0-771,7) нг/мл. Были рассчитаны коэффициенты вариации для остаточной концентрации дабигатрана: для доз 110 мг и 150 мг составили 85% и 98%, соответственно. Для проведения дальнейших расчетов остаточная концентрация дабигатрана была скорректирована относительно суточной дозы ЛС (C/D).

Показатели гемостаза, которые определялись в течение госпитализации, у большинства пациентов не отклонялись от референсных значений. Был оценен уровень АЧТВ у пациентов, принимающих дабигатран 110 мг и 150 мг 2 раза/сутки. Однако следует отметить, что забор крови для исследования АЧТВ проводился также через 12-14 ч после очередного приема дабигатрана. Медиана АЧТВ не превышала референсных значений в группе пациентов, принимающих сниженную дозу (1,39; 0,88-2,16). Медиана в группе пациентов, принимающих стандартную дозу дабигатрана, составила 1,35 (0,82-2,12).

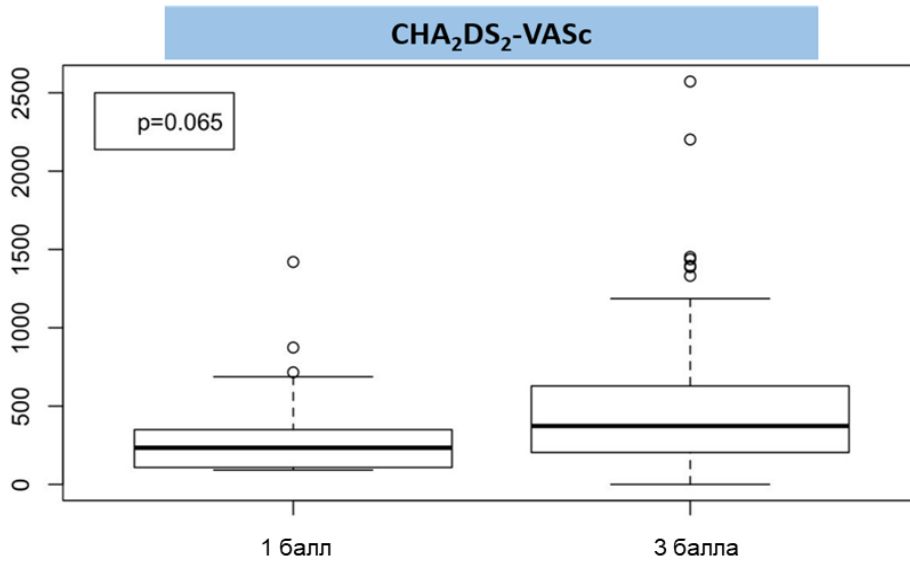
Были проанализированы модифицируемые и немодифицируемые факторы, потенциально влияющие на плазменные концентрации дабигатрана (таблица 15). При сравнении уровней концентрации среди мужчин и женщин достоверных различий не было обнаружено ( $p=0,25$ , t-критерия Стьюдента). Это касается и возраста пациентов: группы пациентов моложе и старше 75 лет достоверно не различались между собой по фармакокинетическому показателю C/D ( $p=0,34$ , тест Манна-Уитни). Апостериорный анализ (post-hoc analysis) также выявил увеличение значений C/D с увеличением баллов по шкале HAS-BLED (рисунок 13). По шкале  $CHA_2DS_2-VASc$  группы достоверно не различались ( $p=0,25$  при сравнении 1-3 подгрупп, тест Краскал-Уоллис;  $p=0,065$  при сравнении 1-й и 3-й подгрупп, тест Манн-Уитни) (рисунок 14).

## Влияние демографических характеристик пациентов на C/D (нг/мл/кг)

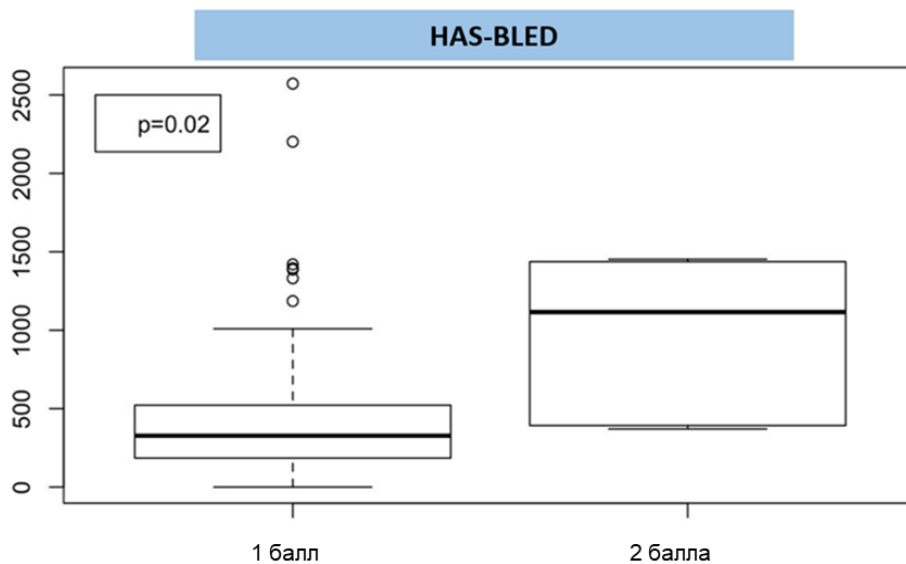
Параметр	Ед. измерения	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Р-достоверность
Пол		Мужчины n = 43	Женщины n = 69		0,25
	mean±sd	398,6±326,2	497±475,1		
	median	318	356,2		
	1st Qu	175,8	193		
	3rd Qu	477,5	568,7		
Возраст, лет		<75 n = 54	≥ 75 n = 58		0,34
	mean±sd	420,8±412,8	497,5±437,1		
	median	315	372,2		
	1st Qu	193,9	183,7		
	3rd Qu	431,5	635,3		
Вес, кг		≤70 n = 27	70,1-90 n = 54	>90 n = 31	0,51
	mean±sd	409,8±354,4	491,5±435,7	447,2±469	
	median	304	3623	312	
	1st Qu	183,6	188	178,8	

	3rd Qu	501,6	623,2	451,8	
КК, мл/мин		30 – 50 n = 46	>50 n = 66		0,01
	mean±sd	541,8±392,1	402,2±440		
	median	434,9	279,8		
	1st Qu	219	168,2		
	3rd Qu	751	438,2		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc		0–2 n = 18	3 n = 25	>4 n = 69	0.25 0,065*
	mean±sd	362±351,7	371,5±257,4	516,9±482	
	median	234,2	288,9	373	
	1st Qu	120	163,2	203,4	
	3rd Qu	347,8	471,4	628,2	
HAS-BLED		0-1 n = 107	>1 n = 5		0,02
	mean±sd	436,5±407,9	953,6±539,8		
	median	327,3	1115,9		
	1st Qu	184,5	392,3		
	3rd Qu	522,3	1437,3		

\*Сопоставление низких рисков (0-2 балла) и высоких рисков (>4 балла)



**Рисунок 13 Влияние количества баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc на C/D дабигатрана**

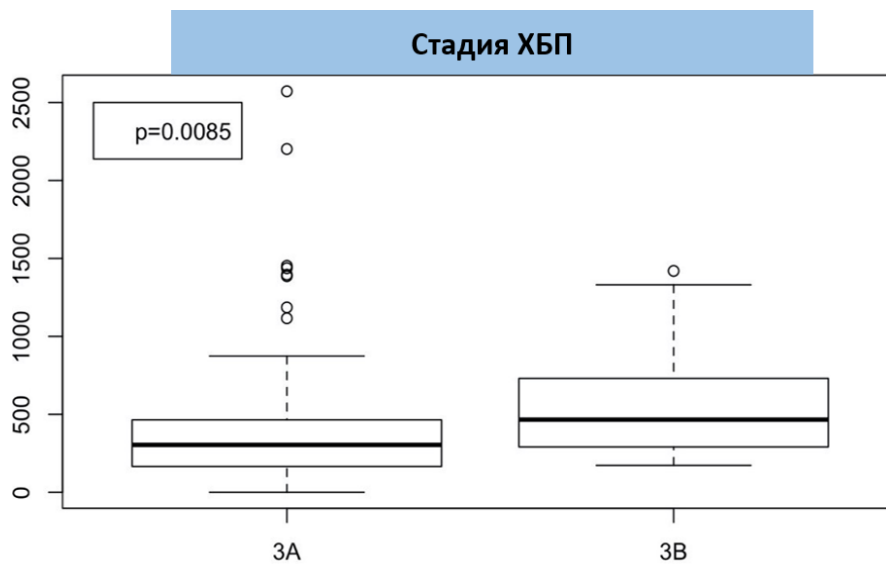


**Рисунок 14 Влияние количества баллов по шкале HAS-BLED на C/D дабигатрана**

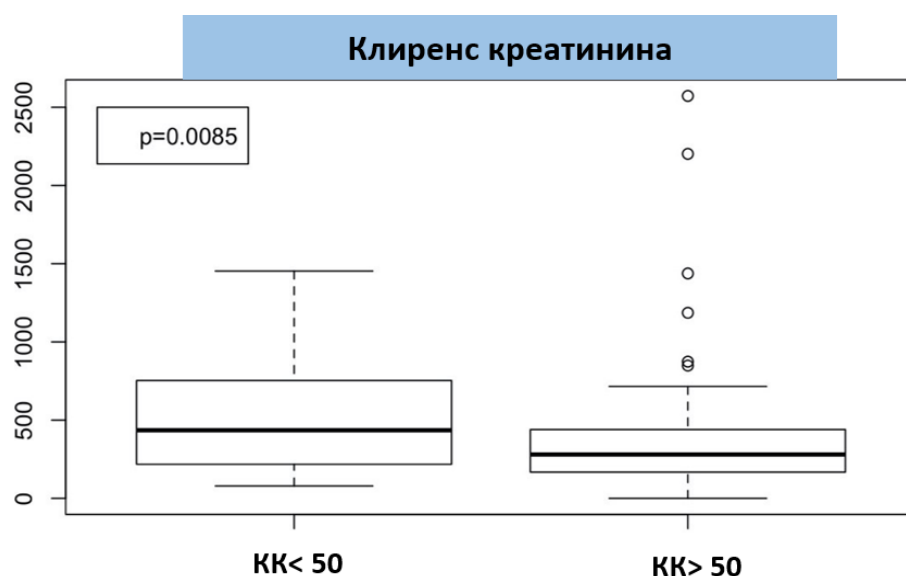
Плазменная концентрация дабигатрана в значительной степени зависела от стадии ХБП: более высокий уровень C/D наблюдался у пациентов с 3В стадией ХБП в сравнении с 3А стадией ( $535,3 \pm 320,8$  vs  $433,07 \pm 454,9$  пг/мл/кг,  $p = 0,0085$ )



(рисунок 15). Полученные данные подтверждают результаты более ранних исследований [8]. Как было показано в исследовании RE-LY, значения  $C_{SSmin}$  существенно различаются в зависимости от КК, и граница 50 мл/мин является «пороговым» значением, определяющим повышенные риски кровотечения [93]. В нашей группе пациентов с  $КК \leq 50$  мл/мин значения  $C/D$  составляли  $541,8 \pm 392,1$  против  $402,2 \pm 440$  у пациентов с  $КК > 50$  мл/мин ( $p = 0,0085$ ; U-тест) (рисунок 16).



**Рисунок 15** Влияние стадии ХБП на  $C/D$  дабигатрана

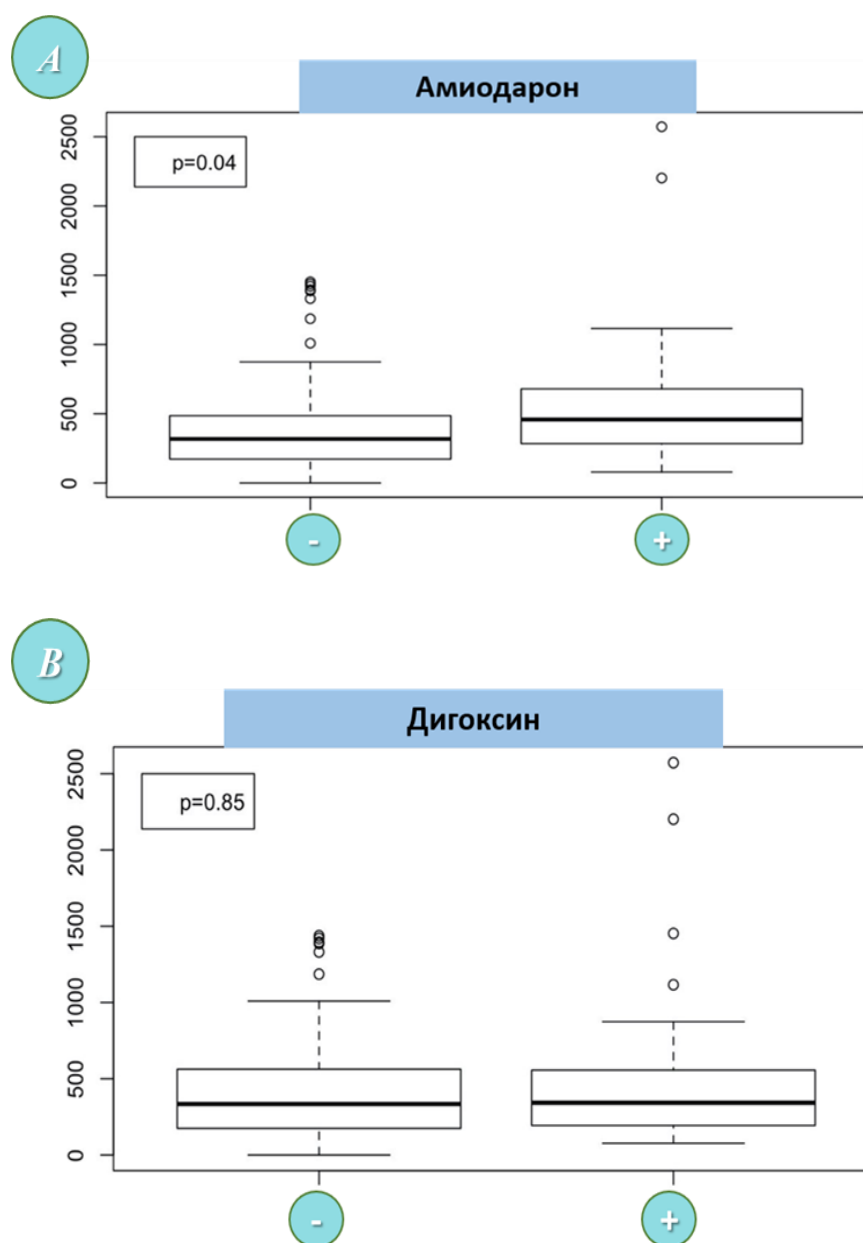


**Рисунок 16 Влияние количества баллов по шкале HAS-BLED на C/D дабигатрана**

Также нами была проведена оценка возможного влияния совместного приема субстратов и ингибиторов P-гр и СYP3A4 на остаточную равновесную концентрацию дабигатрана. Из 112 пациентов, включенных в фармакокинетическое исследование, субстраты СYP3A4 (блокаторы кальциевых каналов, статины) были назначены 98 пациентам (43 - пациентам, находящимся на сниженной дозе дабигатрана и 55 - для пациентов на дозе 300 мг/сутки). При проведении анализа параметров фармакокинетики дабигатрана в группах пациентов, принимавших и не принимавших субстраты СYP3A4 статистически значимых различий выявлено не было. Это можно объяснить тем фактом, что дабигатран не метаболизируется ферментами микросомального окисления печени цитохрома P450. Ингибиторы СYP3A4 не назначались пациентам.

Из 112 пациентов 89 получали субстраты P-гр и 59 человек получали ингибиторы P-гр. Из субстратов P-гр в 17 случаях назначался спиронолактон, в 12 случаях дигоксин. Аторвастатин, относящийся одновременно к субстратам СYP3A4 и P-гр, назначался в 82 случаях. Наиболее частым назначаемым

ингибитором Р-гр был амиодарон, который получали 23 пациента. Было выявлено, что в группах пациентов, принимающих амиодарон, имели достоверно выше С/D ( $625,9 \pm 609,4$  vs  $416,5 \pm 355,26$  пг/мл/кг,  $p = 0,04$ , t-критерий Стьюдента) (рисунок 17, А). При оценке влияния на остаточную концентрацию дабигатрана совместного приема с субстратами Р-гр также статистически значимых различий выявлено не было (рисунок 17, В).



**Рисунок 17** Влияние совместного приема амиодарона (А) и субстратов Р-гр (В) на С/D дабигатрана

### 3.5. Оценка влияния генотипа по полиморфным маркерам *rs1045642* и *rs4148738* гена *ABCB1* и *rs2244613* гена *CES1* на фармакокинетику дабигатрана

Наибольшее значение остаточной равновесной концентрации - 771,7 нг/мл - обнаружено у пациента с генотипами: *AC rs2244613* гена *CES1*, *CC rs1045642* гена *ABCB1* и *CT rs4148738* гена *ABCB1*. С другой стороны, пациент с генотипом *CC CES1 rs2244613*, *CT ABCB1 rs1045642* и *CT rs414873 ABCB1* имели минимально детектируемую концентрацию препарата.

В таблице 16 представлены уровни *C/D* в зависимости от носительства полиморфизмов гена *ABCB1*.

Таблица 16

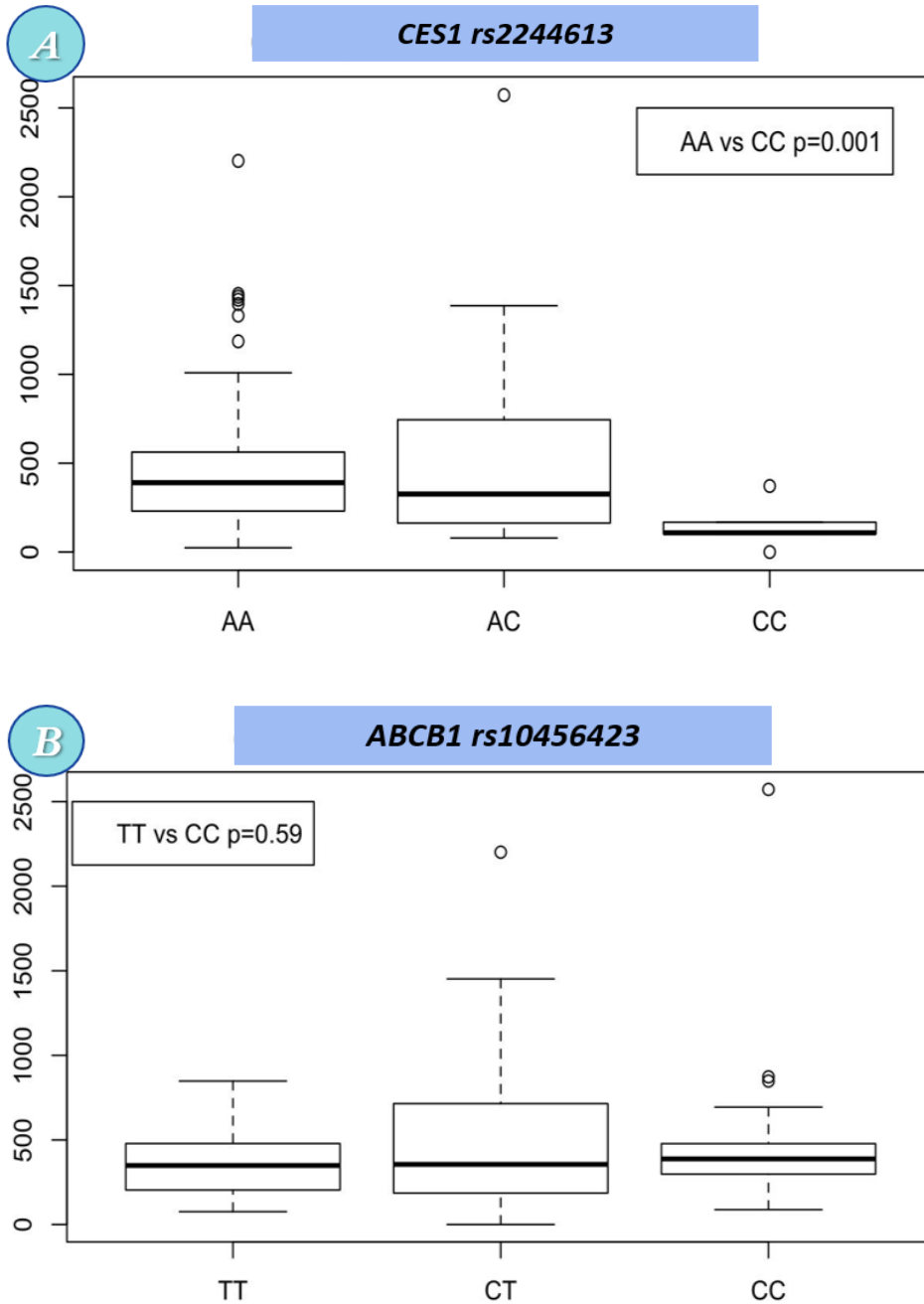
#### Уровни остаточной равновесной концентрации дабигатрана, скорректированной по дозе, в зависимости от носительства полиморфизмов генов *ABCB1*

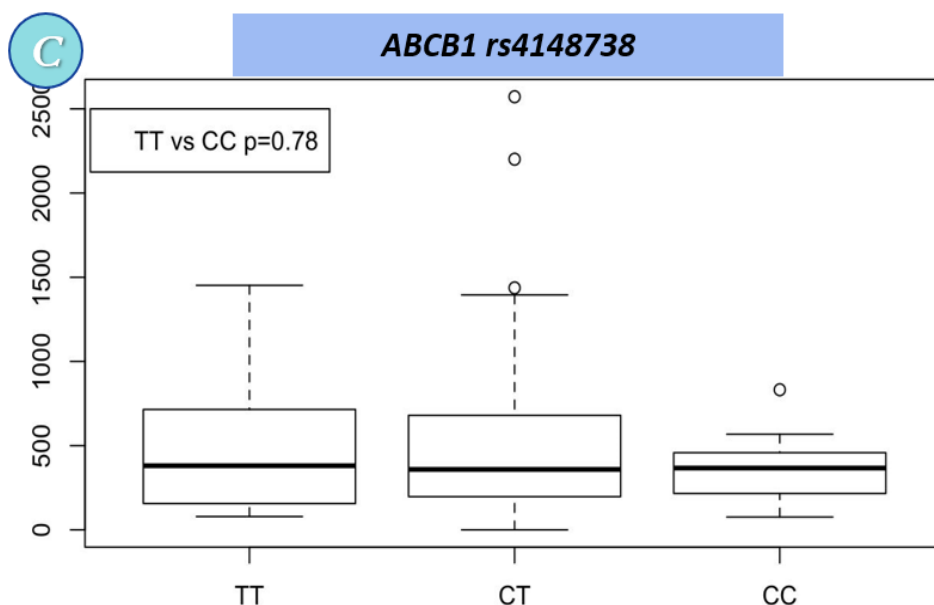
	Генотипы			Р- достоверность
	<i>TT</i>	<i>CT</i>	<i>CC</i>	
<i>rs1045642</i>				
<b>C/D, нг/мл/кг</b>	356,8±211,6	507,5±459,2	513,6±546,3	0,69
<i>rs4148738</i>				
<b>C/D, нг/мл/кг</b>	458,7±390,4	515,8±506,4	362±193,7	0,85

Нами было выявлено, отсутствие существенного влияния полиморфизмов гена *ABCB1* на *C/D* (тест Краскела-Уоллиса,  $p > 0,05$ ) (рисунок 18, В, С).

Что касается полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*, то нами было обнаружено достоверно значимое влияние генотипа на фармакокинетику дабигатрана: у 5

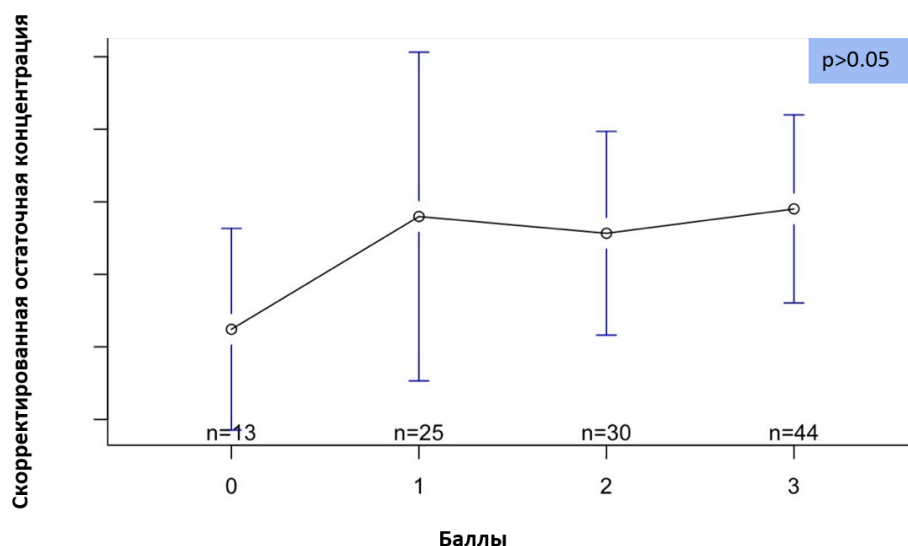
пациентов с генотипом СС значения C/D были значительно ниже, чем у пациентов с АС или АА генотипом ( $143 \pm 115$  против  $489,2 \pm 492,4$  и  $496,7 \pm 412,2$ , тест Краскела-Уоллиса,  $p=0,034$ , АА против СС генотипа, U-тест,  $p=0,001$ ) (рисунок 18, А).





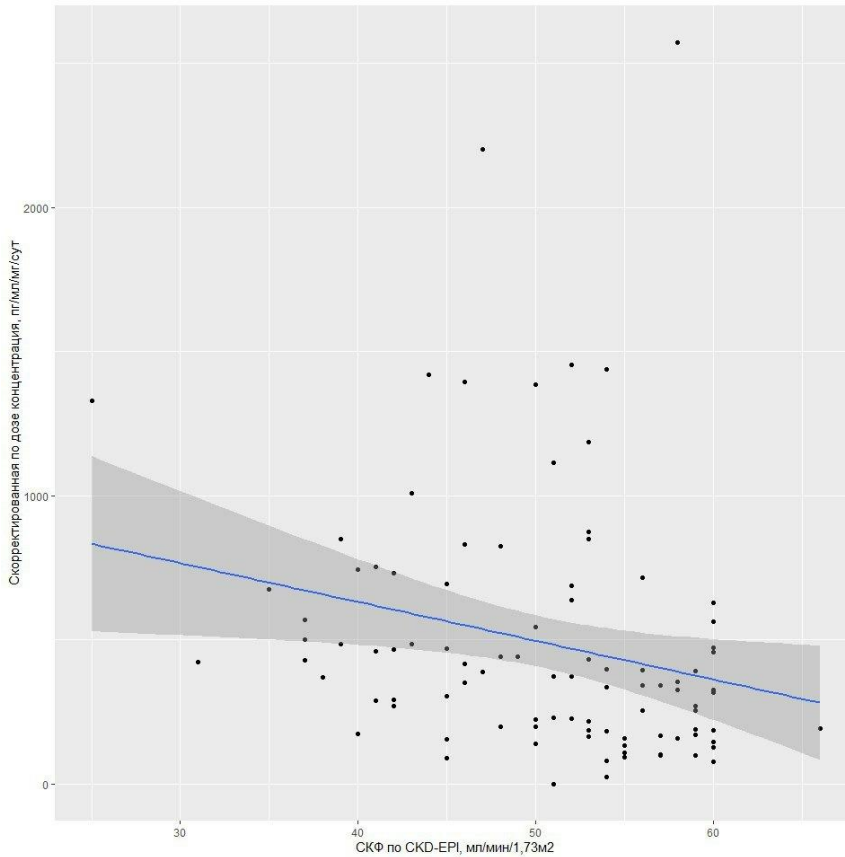
**Рисунок 18** Скорректированные остаточные концентрации дабигатрана в плазме относительно генотипов: *CES1 rs2244613* (А); *ABCB1: rs1045642* (В) и *rs4148738* (С);

Поскольку каждый пациент в своем генотипе может иметь различные комбинации полиморфных и диких аллелей, 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 и минимальным баллом 0 за то, что ни один из них не имел. (рисунок 19). Нами не было обнаружено достоверного влияния совокупного носительства аллелей на остаточную равновесную концентрацию.



**Рисунок 19** Совокупное влияние генотипов на скорректированные по дозе остаточные равновесные концентрации дабигатрана

Для оценки возможных предикторов концентрации дабигатрана с коррекцией дозы построена пошаговая линейная модель с оценочными значениями СКФ (СКД-ЕРІ) и SNPs. Коварианты для SNPs были сгруппированы в *СС* и *СТ+ТТ* для *rs1045642* и *rs4148738*, *АА* и *АС+СС* для *rs2244613*. Только значения СКД-ЕРІ значительно повлияли на значения C/D, скорректированные  $R^2=4,5\%$ ,  $F=5,461$ ,  $\beta=-0.234$ ,  $p=0,022$  (рисунок 20).



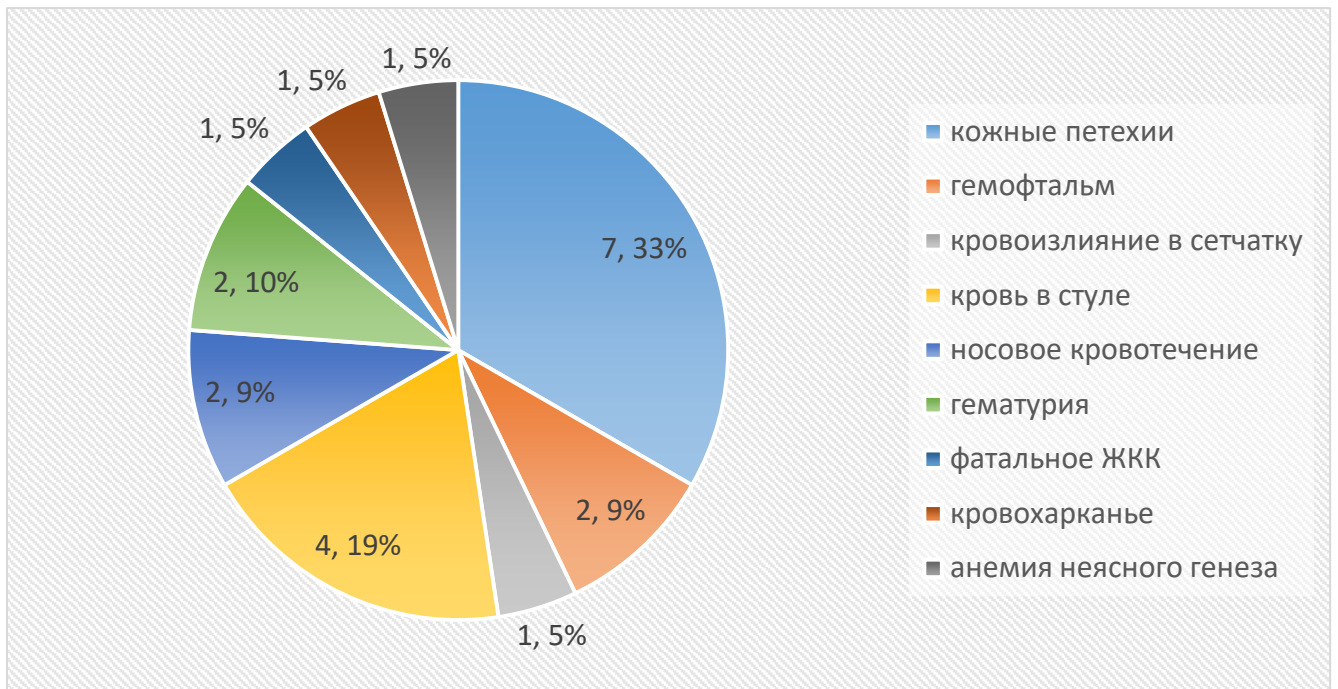
**Рисунок 20** Зависимость концентрации дабигатрана в плазме от скорости клубочковой фильтрации (линейный регрессионный анализ)

### **3.6 Геморрагические осложнения, развившиеся на фоне проводимой антикоагулянтной терапии**

За время наблюдения в общей сложности было зафиксировано 21 геморрагическое событие у 18 пациентов: 14 малых кровотечений, 4 клинически значимых и 3 больших кровотечения (1 - с летальным исходом) (рисунок 21). Все кровотечения были не спровоцированными. Наиболее часто у пациентов возникали кожные петехии (7/21). Двум пациентам потребовалось переливание эритроцитарной массы: у одного причина имеющейся железодефицитной анемии не была установлена, в то время как у другого - наблюдалось ЖКК. Также в связи с возникшей макрогематурией одному из пациентов был отменен дабигатран, однако после его возобновления приема и повторившейся гематурией, он был заменен в дальнейшем на ривароксабан. Кроме того, в связи с возникшим ЖКК у

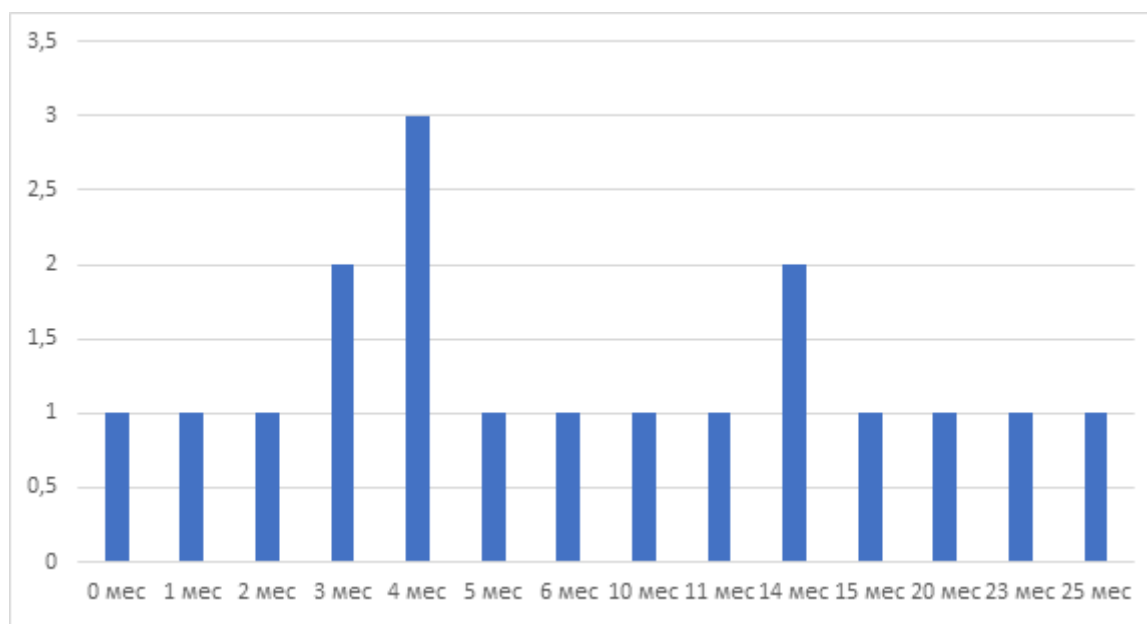


одной пациентки дабигатран 150 мг 2 раза/сутки докторами городского стационара был заменен на апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сутки.



**Рис 21 Структура геморрагических осложнений**

Средняя длительность периода «настороженности» (от дебюта терапии дабигатраном до геморрагического события) составила  $9,6 \text{ месяца} \pm 7,6$ . Самое раннее кровотечение наступило на 10-е сутки приема препарата, а самое позднее – через 25 месяцев (рисунок 22). Какой-либо тенденции по времени возникновения кровотечений не было отмечено.



**Рисунок 22 Распределение пациентов по срокам возникновения кровотечения после дебюта терапии дабигатраном**

Сравнение клинических характеристик пациентов с геморрагическими событиями и без них представлено в таблице 17. Для сравнения между собой групп учитывались данные, полученные при включении пациентов в исследование, то есть определялся исходный риск геморрагических событий.

Таблица 17

**Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия геморрагических событий**

Характеристика	Без кровотечений (n = 94)	С кровотечением (n = 18)	Р- достоверность
Женский пол, %	63,8	50	0,298
Возраст, медиана и диапазон	74,5 51-89	75 51-86	0,651
ИМТ, медиана и диапазон, кг/м <sup>2</sup>	29,17 17,7-47,67	31,14 20,39 – 46,06	0,503

Дабигатран 150 мг x 2, %	60,64	33,34	0,04
Дабигатран 110 мг x 2, %	39,36	66,66	
АГ, %	95,7	100	1
ИБС, %	26,6	38,9	0,4
ИМ, %	6,38	16,67	0,157
ХСН, %	10,6	27,8	0,064
ФВ, медиана и диапазон, %	60 26-68	56 39-63	0,026
ОНМК, %	6,38	11,12	0,613
ТЭО, %	3,19	0	1
СД, %	27,4	50	0,108
ХБП 3А ст., %	75,55	72,28	0,5
ХБП 3Б ст., %	24,5	27,78	0,5

Средний возраст пациентов в группах достоверно не различался (74,5 против 75 лет,  $p=0,651$ ). В обеих группах было больше женщин, однако данное наблюдение не достигло своей статистической значимости. Среди пациентов с геморрагическими событиями достоверно больше было тех, кто получал сниженную дозу дабигатрана ( $p=0,04$ , отношение шансов (ОШ) 0,29, 95% ДИ 0,12–0,95).

В обеих группах отмечался высокий уровень АГ (более 95 %). По сопутствующей патологии (ИБС, ХСН, СД) группы пациентов с геморрагическими осложнениями и без достоверно не различались ( $p>0,05$ ). Следует отметить, что по

уровню ФВ пациенты достоверно различались: лица с кровотечениями имели достоверно ниже данный показатель (56% против 60%,  $p=0,026$ ). Значимых различий между количеством пациентов, перенесших ОНМК/ТИА, ИМ в группах также обнаружено не было ( $p=0,157$ , и  $p=0,613$ , соответственно). Количество пациентов, имеющих в анамнезе сахарный диабет, между группами также не различалось ( $p=0,108$ ).

Также пациенты в обеих группах достоверно не отличались по среднему количеству баллов по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED: риск ишемических катастроф высоким, риск геморрагических осложнений был умеренным (таблица 18). Группы достоверно не различались ни по одному из показателей (в обоих случаях  $p>0,05$ ).

Таблица 18

**Риски тромбоэмболических и геморрагических событий в группах пациентов с геморрагическими осложнениями и без**

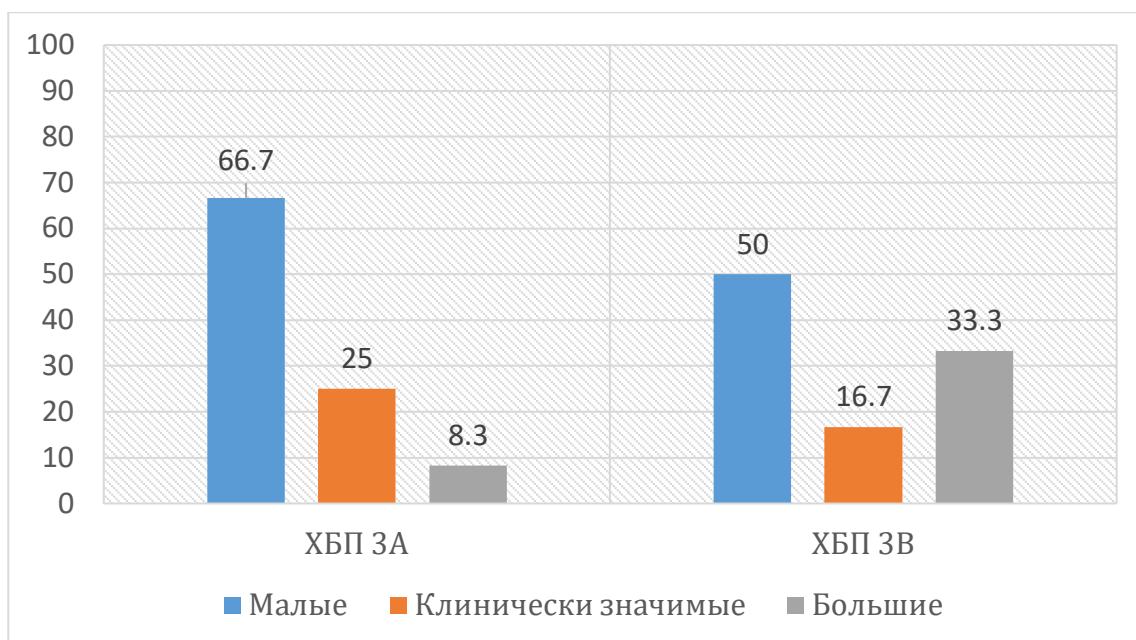
Характеристика	Без кровотечений (n = 94)	С кровотечением (n = 18)	P-достоверность
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, медиана баллов	4	4	0,311
HAS BLED, медиана баллов	1	1	0,051

В группе больных с пароксизмальной формой ФП отмечалась тенденция к большему количеству пациентов с геморрагическими событиями и к большему числу самих кровотечений, не достигшая статистической значимости  $p=0,29$ , тест Фишера) (таблица 19).

**Распределение геморрагических событий у пациентов в зависимости от формы фибрилляции предсердий**

<b>Характеристика</b>	<b>Пароксизмальная форма ФП (n=74)</b>	<b>Постоянная форма ФП (n=38)</b>	<b>Р-достоверность</b>
Число геморрагических событий, n (%)	15 (20,3%)	6 (15,8%)	0,29
Количество пациентов с геморрагическим событием, n (%)	14 (16,8%)	4 (10,5%)	

На рисунке 23 приведена статистика по числу случаев кровотечений у пациентов с ФП в группах с ХБП 3А и ХБП 3В. Как видно из диаграммы, наибольшее число геморрагических событий произошло у пациентов с 3А стадией ХБП, однако, данное различие не достигло статистической значимости ( $p=0,5$ ). Меньшее число кровотечений при 3В стадии ХБП может быть связано с тем, что большинство пациентов данной группы получали сниженную дозу дабигатрана (66,7% против 33,3% на полной дозе дабигатрана).



**Рисунок 23** Количество геморрагических событий у пациентов с ФП в группах ХБП 3А и ХБП 3В

Различия между лабораторными показателями пациентов, перенесших и не перенесших геморрагические события, представлены в таблице 20.

Таблица 20

**Данные лабораторных исследований в группах пациентов с геморрагическими событиями и без**

Характеристика	Без кровотечений (n = 94)	С кровотечением (n = 18)	Р-достоверность
Креатинин, медиана и диапазон, мкмоль/л	104,25 77,7-160,8	110,15 90,8-151,5	0,117
КК, медиана и диапазон, мл/мин	53,5 30-109	52 32-94	0,39

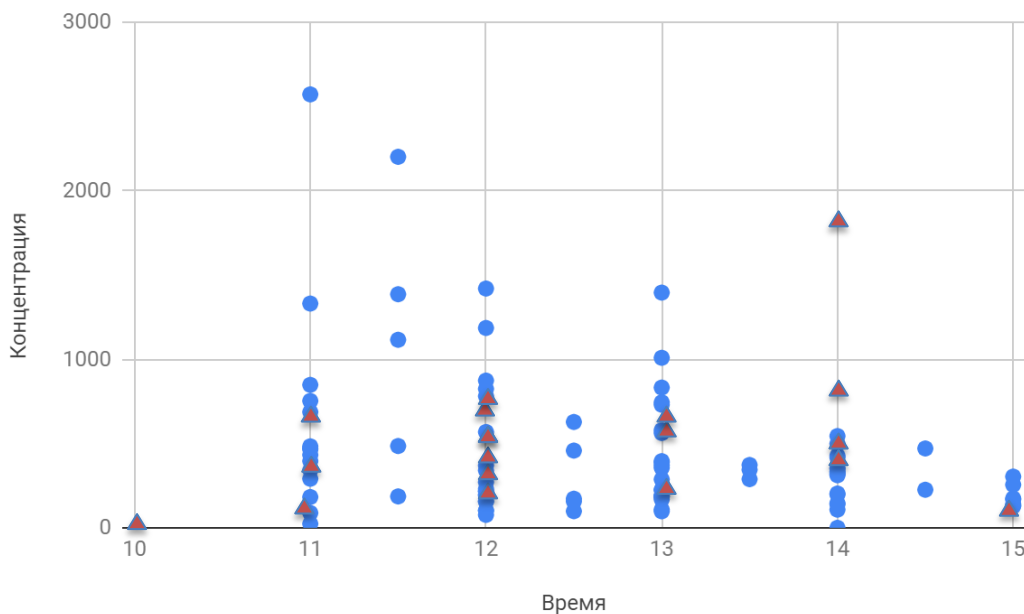
СКФ, медиана и диапазон, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	52 36-67	50,5 31-60	0,257
Гемоглобин, медиана и диапазон, г\л	133 106-166	134,5 99-156	0,946
Тромбоциты, медиана и диапазон, *10 <sup>9</sup> /л	218,5 108-406	205 116-327	0,288
АЧТВ, медиана и диапазон	1,15 0,9-2,04	1,29	0,32
Калий, медиана и диапазон, ммоль/л	4,7 2,2-7,6	5,08 3,5-5,9	0,016
Мочевая кислота, медиана и диапазон, мкмоль/л	342,7 149-575	416 204-521	0,027
Гиперурикемия, %	23	50	0,04
Гипертриглицеридемия, %	26	26	0,022
Гиперкалиемия, %	9,6	27,8	0,048

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 ( $p=0,022$ , ОШ 3,11, 95% ДИ 1.28–9.8), гиперурикемии ( $p=0,04$ , ОШ 2,82, 95% ДИ 1,17–8,9) и гиперкалиемии ( $p=0,048$ , ОШ 3,04, 95% ДИ 1,11–12,13).

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, соответственно. Однако при статистической оценке данных между группами не было обнаружено ни одного достоверного различия ( $p > 0,05$ ).

### 3.7 Влияние фармакокинетики на риски развития геморрагических осложнений

Забор крови у пациентов для определения остаточной равновесной концентрации дабигатрана осуществлялось через 10-15 ч после последнего приема препарата. На рисунке 24 представлено распределение концентраций, скорректированных по дозе, в зависимости от времени забора крови, в том числе отмечены геморрагические события.



**Примечание.** ▲ – геморрагическое событие

#### **Рисунок 24** Распределение остаточной концентрации дабигатрана, скорректированной по дозе, в зависимости от времени взятия пробы

Несмотря на то, что у пациентов с геморрагическими событиями по сравнению с теми, у кого их не было, показатели  $C_{SSmin}$  и  $C/D$  оказались выше,



данное различие не достигло статистической значимости ( $p=0,739$  и  $p=0,342$ , соответственно, таблица 21).

Таблица 21

**Сравнительная характеристика по фармакокинетическим показателям в группах пациентов с геморрагическими событиями и без**

Характеристика	Без кровотечений (n = 94)	С кровотечением (n = 18)	Р- достоверность
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

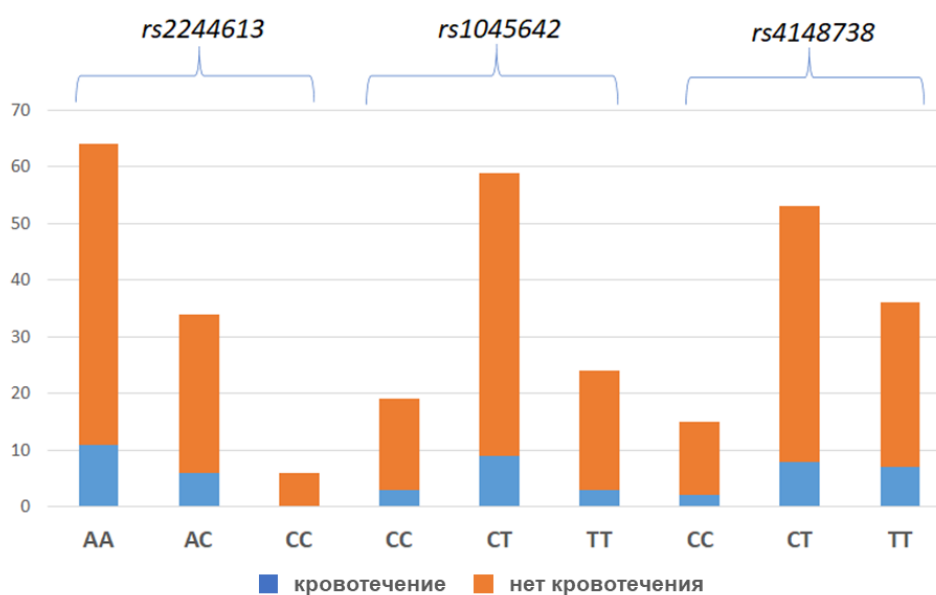
**3.8 Влияние полиморфизмов генов *ABCB1* и *CES1* на риски развития геморрагических осложнений**

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 (таблица 22).

**Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от носительства полиморфизмов *ABCB1* и *CES1***

Полиморфизмы	Аллели	Без кровотечений (n = 87)	С кровотечениями (n = 17)	Р-достоверность
<i>rs2244613</i>	AA	53 (60,9%)	11 (64,7%)	0,931
	AC	28 (32,2%)	6 (35,3%)	
	CC	6 (6,9%)	0 (0%)	
<i>rs1045642</i>	TT	21 (24,1%)	3 (17,65%)	0,974
	CT	50 (57,5%)	11 (64,7)	
	CC	16 (18,4%)	3 (17,65%)	
<i>rs4148738</i>	TT	29 (33,4%)	7 (41,2%)	0,952
	CT	45 (51,7%)	8 (47,1%)	
	CC	13 (14,9%)	2 (11,7%)	

Однако следует отметить, что носительство доминантного аллеля (AA и AC, соответственно) по полиморфизму *rs2244613* гена *CES1* у лиц с геморрагическими осложнениями составило 100% (рисунок 25). Косвенно можно говорить о том, что носительство минорного аллеля CC полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* может быть ассоциировано с более низким риском геморрагических осложнений.



**Рисунок 25 Влияние носительства полиморфизмов генов на риски геморрагических событий**

### 3.9 Тромбоэмболические события, развившиеся на фоне проводимой антикоагулянтной терапии

За весь период наблюдения было зарегистрировано 2 тромбоэмболических события у 2 пациентов, получающих длительную (более 2 лет) антикоагулянтную терапию дабигатраном.

У женщины 52 лет с пароксизмальной формой ФП, ИБС и СД 2 типа в анамнезе, получающей терапию дабигатраном 150 мг 2р/день, случилась ТЭЛА, которая была диагностирована посмертным патологоанатомическим исследованием. В течение последних 3 месяцев перед смертью отмечалась декомпенсация СД, усугубление макро- и микроангиопатий. В связи с тем, что пациентка последние несколько месяцев получала психиатрическое лечение, а также не выходила на связь для осуществления повторных визитов, говорить о комплаентности и приверженности антикоагулянтной терапии не представляется возможным. При исследовании остаточной равновесной концентрации дабигатрана - 67,9 нг/мл, что косвенно говорит о том, что уровень концентрации находился в “терапевтическом диапазоне”. При проведении фармакогенетического исследования были получены следующие результаты: носительство полиморфизма *CT rs1045642* гена *ABCB1*, *CT rs4148738* гена *ABCB1*, *AA rs2244613* гена *CES1*.

Также нами было зафиксировано тромбоэмболическое осложнение у пациента 80 лет с ГБ, ИБС и имеющего в анамнезе перенесенное ОНМК. Ишемический инсульт возник у пациента в первые сутки после эндоваскулярной тромбэктомии из внутренней сонной артерии, проявляющийся дизартрией. Уровень остаточной равновесной концентрации дабигатрана оказался 106,4 нг/мл, что также нам говорит о том, что уровень концентрации находился в “терапевтическом диапазоне”. При проведении фармакогенетического исследования были получены следующие результаты: пациент оказался гетерозиготой по аллелям *CT rs1045642* гена *ABCB1* и *AC rs2244613* гена *CES1* и

гомозиготой по аллелю *TT rs4148738* гена *ABCB1*. Геморрагических событий у обоих пациентов зафиксировано не было.

### 3.10 Клинические наблюдения

#### Пациент 1

Нами было описано клиническое наблюдение пациента Я., 72 лет, обратившегося на консультацию к терапевту в лечебно-диагностическое учреждение УКБ №1. В качестве ведущей жалобы была одышка при небольших физических нагрузках, эпизоды частого ритмичного сердцебиения и нарастающую общую слабость.

Пациент длительное время страдает гипертонической болезнью, по поводу которой он наблюдался и получал различную антигипертензивную терапию с эффектом (цифры АД находились в пределах целевых значений). Кроме того, в анамнезе имеется сахарный диабет 2 типа, по поводу чего получает терапию метформином 1600 мг/сутки и гликлазидом 60 мг/сутки, цифры гликемии и гликированного гемоглобина остаются в пределах целевых значений. Также у пациента была диагностирована ХБП 3А стадии (на основании уровня СКФ по СКD-EPI < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение более 3 месяцев) и ожирение 1 ст. (ИМТ 35 кг/м<sup>2</sup>). Суточная микроальбуминурия и альбумин/креатинин соотношение находилось в пределах референсных значений. В 2002 г. с разницей в 6 лет пациент перенес дважды ИМ с последующей стенокардией напряжения 2 функционального класса. От проведения коронароангиографии было решено воздержаться. К плановой терапии были добавлены ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг и аторвастатин 40 мг. Спустя несколько месяцев после возникшего острого коронарного синдрома (ОКС) - пароксизм фибрилляции предсердий, ритм восстановлен с помощью электроимпульсной терапии. Учитывая имеющийся высокий риск ТЭО (4 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), была назначена антикоагулянтная терапия ривароксабаном 20 мг/сутки.

В 2014 г. была выполнена коронароангиография, по результатам которой выявлено поражение правой коронарной артерии (ПКА) в передней трети, средней трети с переходом на дистальную треть, и с дальнейшим проведением стентирования ПКА. Пациент продолжил принимать тройную антиагрегантную терапию (ривароксабан 20 мг, клопидогрел 75 мг и АСК 100 мг в сутки). В дальнейшем в связи с выявленными признаками синдрома слабости синусового узла по данным ХМ-ЭКГ был имплантирован ЭКС в режиме DDD.

В связи с частыми рецидивами фибрилляции\трепетания, а также их плохой переносимостью в 2016 г. была проведена радиочастотная абляция. В дальнейшем рецидива пароксизмов не наблюдалось. Тогда же впервые было обращено внимание на признаки железодефицитной анемии в анализах крови (гемоглобин 50-65 г/л, железо 5-9 мкмоль/л). Пациент стал отмечать снижение толерантности к физическим нагрузкам и нарастание общей слабости.

Проводился дифференциально-диагностический поиск причин анемии: ЭГДС, колоноскопия, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, УЗИ предстательной железы, рентгенография легких оказались без патологии. При проведении ЭхоКГ было отмечено отсутствие нарушений как локальной, так и глобальной (ФВ 56%) сократимости миокарда; нарушение диастолической функции левого желудочка по псевдонормальному типу ( $E/A = 1,55$ ), гипертрофия его стенок (МЖП и ЗС 1,2 см); умеренное расширение обоих предсердий (ЛП 95 мл, ПП 78 мл); дегенеративные изменения стенок аорты, фиброзных колец и створок аортального и митрального клапанов, недостаточность митрального (2 степени) и трикуспидального (1-2 степени) клапанов.

Пациенту проводились внутривенные инфузии эритроцитарной массы с небольшим клиническим эффектом (уровень гемоглобина к моменту выписки составлял 85 г/л). Терапия при выписке пациента оставалась прежней, была рекомендована консультация гематолога и продолжить прием препарата железа.

На приеме терапевта при осмотре пациента отмечались чистые бледные кожные покровы и слизистые, высокая ЧСС (85-90 ударов мин), везикулярное без хрипов дыхание в легких (ЧДД 17 в покое). Пациент предъявлял жалобы на одышку при небольших физических нагрузках, симптомы стенокардии не рассказывал. В дальнейшем был направлен на госпитализацию в терапевтическое отделение

В анализах крови по-прежнему отмечались признаки железодефицитной анемии (гемоглобин 54 г/л, железо 5 мкмоль/л). В биохимическом анализе крови уровень креатинина составил 110,5 мкмоль/л (СКФ по СКД-ЕPI 58 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, КК 74 мл/мин), калий 5,4, мочевая кислота 373 мкмоль/л, глюкоза 10,1 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 7%. Суточная микроальбуминурия составила 54,6 мг/сутки, соотношение альбумин/креатинин мочи - 2,98 мг/ммоль.

В стационаре были проведены исследования в рамках поиска причины анемии, однако источников кровотечения не было обнаружено. В качестве основной диагностической концепции рассматривался длительный совместный прием аспирина в сочетании с ривароксабаном. Вместо 12 месяцев приема двойная анти тромботическая терапия была пролонгирована свыше двух лет.

Учитывая то, что пациент находился в группе риска по кровотечениям, а также имеющиеся эпизодически симптомы диспепсии, было решено заменить двойную анти тромботическую терапию на прием дабигатрана 110 мг 2 раза/сутки.

По истечению 5 дней регулярного приема дабигатрана было проведено фармакокинетическое и генетическое тестирование пациента.

При исследовании остаточной равновесной концентрации дабигатрана в плазме крови, взятой через 13 ч после последнего приема ЛС, уровень ее составил - 86,3 нг/мл (скорректированная по дозе концентрация - 392,27 пг/мл/мг/день), что говорит о нахождении пациента в “терапевтическом диапазоне” по уровню остаточной концентрации.

Результаты фармакогенетического тестирования пациента представлены в таблице 23. Несмотря на то, что пациент оказался носителем всех трех “токсичных” аллелей, не наблюдалось значимого повышения уровня остаточной равновесной концентрации дабигатрана.

Таблица 23

### Фармакогенетическое тестирование

Исследуемый ген	Полиморфизм	Результат
<i>ABCB1</i>	<i>rs1045642</i>	<i>CT</i>
	<i>rs4148738</i>	<i>CC</i>
<i>CES1</i>	<i>rs2244613</i>	<i>AA</i>

Были проведены инфузии эритроцитарной массы с эффектом: вышеуказанные жалобы пациента не беспокоили, уровень гемоглобина составил 85 г/л. Терапия, проводившаяся в отделении: бисопролол 7,5 мг/сутки, дабигатран 110 мг по 1 таб 2 раза/сутки, перинева 4 мг/сутки, индапамид-ретард 1,5 мг, аторвастатин 40 мг/сутки, диабетон 60 мг/сутки, метформин 2000 мг/сутки. Кроме того, к терапии был добавлен препарат двухвалентного железа (сорбифер дурулес 2 табл. в сутки).

В течение всего периода наблюдения нами не зарегистрировано ни одного случая кровотечения у данного пациента. Через 4 месяца после контроля уровня гемоглобина и железа препарат был отменен. До настоящего времени продолжается динамическое наблюдение за показателями гемоглобина, эритроцитов, уровня сывороточного железа (последний контроль от 27.01.2020 - Нв 131 г/л, эритроциты  $4,75 \cdot 10^{12}/л$ , железо 13 мкмоль/л).

### Пациент 2

Второй пациент Б., 70 лет, обратился для плановой консультации в лечебно-диагностическое отделение УКБ №1. В анамнезе около года пароксизмальная фибрилляция предсердий, длительный анамнез ГБ. Также примерно 15 лет пациент

страдает СД 2 типа, по поводу чего получает сахароснижающую терапию метформином с эффектом.

Учитывая высокие баллы по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (4 балла), для профилактики ТЭО пациенту был назначен варфарин под контролем МНО (целевые цифры - 2,0-3,0). Однако добиться нахождения пациента в «терапевтическом окне» по МНО не представлялось возможным: несмотря на увеличение дозы варфарина, продолжало оставаться в пределах 5-7. Также отмечались малые геморрагические события: петехии на коже голеней, геморроидальное кровотечение. Был поднят вопрос о наличии у пациента резистентности к варфарину и дальнейшем замене на пероральный антикоагулянт. Одним из условий для бесплатного обеспечения ПОАК в системе ОМС стало проведение генетического тестирования пациента по основным полиморфизмам генов, влияющих на фармакокинетику варфарина. С учетом того, что были выявлены комбинации аллелей *CYP2C9* \*1/\*1 по *CYP2C9* и комбинация аллелей гена *GA VKORC1*, пациенту была рекомендована поддерживающая доза варфарина - 4,8 мг/сутки (допустимы колебания дозы в пределах 4,3-5,3 мг/сутки).

Однако несмотря на достижение дозы в 2,5-3 таблетки и выше, не было достигнуто целевое МНО. Пациент был госпитализирован в отделение терапии ФТК УКБ №1 для подбора антикоагулянтной терапии.

В общем анализе крови за исключением незначительного снижения уровня тромбоцитов ( $148 \cdot 10^9/\text{л}$ ) остальные показатели находились в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови уровень креатинина составил 138,8 мкмоль/л (СКФ по СКД-ЕРІ 45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, КК 55 мл/мин), глюкоза 8,8 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 7,3 %, калий 4,3, мочевая кислота 403 мкмоль/л. Суточная микроальбуминурия составила 112,5 мг/сутки, соотношение альбумин/креатинин мочи – 4,3 мг/ммоль. В день поступления в стационар уровень МНО был 5,2.



При проведении ЭхоКГ обращала на себя гипертрофия МЖП и ЗС ЛЖ до 1,3 см, при этом сократимость ЛЖ, клапаны и камеры – без грубой патологии.

В дальнейшем под контролем МНО пациент с терапии варфарином был пациент переведен на прием дабигатрана 150 мг 2р/день.

При исследовании остаточной равновесной концентрации дабигатрана в плазме крови, взятой через 14 ч после последнего приема ЛС, уровень ее составил - 208,3 нг/мл (скорректированная по дозе концентрация - 694,33 пг/мл/мг/день), что говорит о нахождении пациента в “терапевтическом диапазоне” по уровню остаточной концентрации.

Результаты фармакогенетического тестирования пациента представлены в таблице 24. Как и в первом клиническом случае, пациент не был носителем аллелей, ассоциированных с более низкими рисками кровотечений.

Таблица 24

#### Фармакогенетическое тестирование

Изучаемый ген	Полиморфизм	Результат
<i>ABCB1</i>	<i>rs1045642</i>	CC
	<i>rs4148738</i>	CT
<i>CES1</i>	<i>rs2244613</i>	AA

За исключением одного эпизода малого геморрагического события (кровотечение из геморроидальных вен), больше нежелательных побочных явлений на фоне антикоагулянтной терапии дабигатраном зафиксировано не было. Предположительно кровотечение было спровоцировано приемом в течение 5 дней НПВС по поводу интенсивной суставной боли.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Попытки разработать наиболее оптимальные алгоритмы дозирования антикоагулянтной терапии продолжают предприниматься исследователями и клиницистами. Пациенты с ХБП, получающие терапию дабигатраном, представляют собой достаточно «уязвимую» и сложную группу: с определением подходящей для каждого из них дозы антикоагулянта сохраняются сложности. Инструкция по применению дабигатрана в этом случае возлагает именно на лечащего врача решение о снижении дозы [22].

Несколько исследований были посвящены анализу обоснованности назначения и правильному дозированию антикоагулянтной терапии. Так, в крупном регистре The ORBIT-AF II Registry было обнаружено, что 738 из 5738 пациентов (12,8%) получали неадекватные дозы антикоагулянтов, что приводило к росту госпитализаций в стационар и даже смертности [94]. При включении пациентов в наше исследование мы частично столкнулись с тем, что часть из них получали необоснованно низкую или высокую дозу антикоагулянта. Самой частой причиной для снижения дозы дабигатрана была ХБП и использование для расчета дозы формулы СКФ по СКД-ЕРІ вместо КК по Кокрофту-Голту. В дальнейшем для таких пациентов подбиралась оптимальный режим дозирования дабигатрана в соответствии с клиническими рекомендациями.

Активно продолжаются поиски биомаркеров, которые в определенных клинических ситуациях оказались бы ключевым фактором в персонализированном назначении и дозировании антикоагулянтов, а значит добиться максимально возможной эффективно и безопасности терапии. Нами были проанализированы как более доступные в рутинной практике – показатели клинического анализа крови и АЧТВ, так и более сложные биомаркеры – остаточная равновесная концентрация, а также полиморфизмы генов, потенциально участвующие в метаболизме дабигатрана.

В настоящее время генетические особенности человека рассматриваются как один из ведущих факторов, определяющий чувствительность пациента к ПОАК, а, следовательно, фармакогенетическое тестирование может стать в будущем перспективным инструментом в персонализированном назначении антикоагулянтной терапии. И если в отношении варфарина подобный алгоритм был разработан и внедрен в практику, то в случае с дабигатраном и другими представителями ПОАК исследований, изучающих влияние ФГ на риски развития кровотечений и тромбоемболических событий чрезвычайно мало. Единственным источником для российских исследователей продолжает оставаться субанализ исследования RE-LY, в ходе которого были выявлены потенциальные генетические детерминанты, ассоциированные с более низкими рисками геморрагических событий. До сегодняшнего дня исследования на российской популяции пациентов с ФП и ХБП, получающих терапию дабигатраном, не проводились.

Основные условия для использования клинико-фармакологических технологий персонализированной медицины в рамках практического здравоохранения Сычев Д.А. и соавт. отмечают следующие: безальтернативное ЛС с большим спектром и выраженностью нежелательных побочных явлений, с узкой терапевтической широтой и длительным его приемом [13]. При этом пациент должен находиться в группе риска развития неблагоприятных побочных реакций и/или иметь отягощенный наследственный анамнез по данным реакциям [13].

В нашей работе мы исследовали коморбидных пациентов с исходно сниженной функцией почек, определяемой с помощью расчетных формул КК и СКФ, а также имеющейся альбуминурией. Одной из задач, которой перед нами стояло, было доказать сопоставимую эффективность и безопасность двух доз дабигатрана. Так, пациенты, получающие сниженную дозу антикоагулянта 220 мг/сутки, достоверно чаще имели геморрагические события. Полученные данные идут в разрез с результатами исследований RELY и RELY-ABLE, где прием дозы

150 мг был ассоциирован с наибольшим количеством геморрагических событий [30,85]. С одной стороны, количество пациентов, включенных в исследование, мощность нашей выборки и период наблюдения не сопоставимы с европейскими исследованиями. С другой стороны, следует отметить, что при сравнении двух доз дабигатрана, среди пациентов, получающих сниженную антикоагулянта, было большее количество имеющих ХБП 3В стадию, ХСН, более высокий балл по шкале HAS-BLED, а также возраст старше 80 лет. По количеству же тромбозэмболических событий группы не различались, как и в вышеупомянутых исследованиях [31,78].

Что касается динамики изменения почечной функции (начальные и конечные значения креатинина, СКФ и КК), то группы пациентов, получающих стандартную и сниженную дозу дабигатрана, достоверно не различались ( $p > 0,05$ , тест Вилкоксона). В нашей работе не было установлено значимого влияния СД на динамику почечной функции. Данное наблюдение идет в разрез с результатами, полученными в исследовании M. Bohm и C. V. Fordyce: динамика скорости снижения почечной функции (СКФ и КК) в среднем за месяц по антикоагулянтам (варифарин и группа ПОАК) достоверно не различалась [22]. Можно предположить, что данный факт связан с адекватно проводимой нефропротекцией, так как именно большинству пациентов назначались иАПФ, БРА и статинов.

Что касается потенциальных факторов, влияющих на риски развития кровотечений, то нами были выявлены следующие: высокий уровень сывороточного калия ( $p=0,016$ ), триглицеридов ( $p=0,022$ ), мочевой кислоты ( $p=0,027$ ), сниженная ФВ ( $p=0,026$ ). По уровню почечной функции (креатинин, альбуминурия, КК, СКФ, стадия ХБП) группы пациентов достоверно не различались. По уровню АЧТВ, гемоглобину и другим показателям клинического анализа крови группы также статистически не различались. Учитывая то, что забор крови для исследования проводилось на «хвосте» концентрации дабигатрана, то рассматривать показатель АЧТВ в качестве прогностического фактора не представляется возможности.

В ряде исследований была показана высокая меж- и внутрииндивидуальная вариабельность концентраций дабигатрана [35,95]. Наше исследование не стало исключением:  $C_{SSmin}$  оказались широко вариабельными: для дабигатрана 110 мг и 150 мг коэффициенты вариации составили 85% и 98%, соответственно. В то же время в ранее проведенных исследованиях коэффициент колебался в пределах 36-64% и в одной клинике 92% [95]. Была получена значимая корреляция между КК и уровнем  $C_{SSmin}$ . Безусловно, наше исследование также подтверждает весомый вклад сопутствующей ХБП у пациентов в подобную высокую вариабельность концентраций дабигатрана.

Нами были проанализированы основные потенциальные факторы, оказывающие влияние на фармакокинетические показатели. Функция почек является важнейшим фактором, влияющим на фармакокинетику дабигатрана. Почечная экскреция может быть оценена и стратифицирована несколькими способами, ключевым из которых для принятия решения о назначении и дальнейшей коррекции дозы антикоагулянта, является КК по Кокрофту-Голту. Результаты нашего исследования подтверждают данные RE-LY, касающиеся вклада КК в фармакокинетику дабигатрана. Более высокая остаточная концентрация дабигатрана, скорректированная по дозе, наблюдалась у пациентов с КК 30-50 мл/мин по сравнению с теми, кто имел КК более 50 мл /мин ( $p=0,0085$ ). На  $C/D$  дабигатрана также оказывает значимое влияние стадия ХБП: более высокий уровень наблюдался у пациентов со стадией ХБП 3В ( $p=0,0085$ ). Регрессионный анализ, проведенный для оценки потенциальных предикторов остаточной концентрации дабигатрана, скорректированной по дозе, показал, что только значения СКД-ЕРІ значительно повлияли на значения  $C/D$  ( $R^2 = 4.5\%$ ,  $F = 5.461$ ,  $\beta = -0,234$ ,  $p = 0,022$ ). Данные подтверждают результаты более ранних исследований [63,88]. Значимое влияние почечной функции на остаточную концентрацию может быть обусловлено тем фактом, что дабигатран элиминируется преимущественно через почки (до 80%), и при уменьшении КК

наблюдается удлинение времени полувыведения [87,89]. Возраст, который в RE-LY был одним из значимых факторов, влияющих на концентрацию дабигатрана, в нашем исследовании значимо не коррелировал с  $C_{SSmin}$ .

Также более высокие баллы по шкале геморрагических осложнений HAS-BLED коррелировали с уровнем остаточной концентрации дабигатрана ( $p=0,02$ ). Эти результаты подтверждают данные, полученные в исследовании RE-LY. Однако геморрагические осложнения у пациентов, включенных в исследование, не были ассоциированы с высоким уровнем C/D. Что касается шкалы тромбоэмболических осложнений, то в противовес данным субанализа RE-LY баллы у наших пациентов не коррелировали с плазменными концентрациями. Предполагаем, что это связано с крайне малым количеством тромбоэмболических событий, зафиксированных в нашем исследовании.

Кроме того, была выполнена оценка влияния приема субстратов и ингибиторов CYP3A4 и P-gp на фармакокинетику дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП. Из всех сопутствующих препаратов лишь амиодарон оказывал влияние на C/D: пациенты, принимающие его, имели достоверно выше уровень остаточной концентрации, скорректированной по дозе. Следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях были получены данные о потенциальном влиянии амиодарона на AUC и  $C_{SSmax}$  дабигатрана. [22,64].

На сегодняшний день не установлены надежные терапевтические диапазоны для остаточной равновесной концентраций пероральных антикоагулянтов, основанные на клинических исходах. Данные, на которые можно косвенно ориентироваться, были получены в исследовании RE-LY, согласно которым риск геморрагического события удваивался при  $C_{SSmin} > 210$  нг/мл, в то же время риск ишемического инсульта удваивался при  $C_{SSmin} < 28$  нг/мл [79]. Среди наших пациентов 83,3% находились в диапазоне 28-210 нг/мл, 13,3% имели остаточную концентрацию ниже 28 нг/мл, у остальных (6,7%) уровень остаточной

концентрации был выше 210 нг/мл. Следует отметить, что из 18 пациентов с кровотечениями в анамнезе в 16 случаях произошли у пациентов со средним значением остаточной концентрации дабигатрана (88,8%), у двух геморрагическое событие случилось с остаточной концентрацией более 210 нг/мл. И в противоположность у 2 пациентов, имевших в анамнезе тромбоемболическое событие, остаточная концентрация была выше 210 нг/мл. Предполагаем, что малая мощность выборки и небольшое количество клинических исходов, зафиксированных за время наблюдения, не позволили нам получить желаемый терапевтический диапазон остаточной равновесной концентрации дабигатрана, а также выявить его значимые детерминанты эффективности и безопасности.

Полногеномное тестирование пациентов в субанализе RE-LY, послужившее прототипом нашей работы, выявило, что минорный аллель *CC rs2244613* гена *CES1* был связан с более низкими минимальными концентрациями (снижение на 15%) и более низким риском кровотечений (снижение на 27%) [79]. В тоже время ген *ABCB1*, кодирующий P-гр, также способен оказывать влияние на фармакокинетику дабигатрана [79]. Несмотря на небольшое количество пациентов, имеющих в генотипе минорный аллель *CC* (20,3% пациентов в текущем исследовании против 32,8% европейских участников исследования RE-LY), мы наблюдали достоверную разницу в значениях  $C_{SSmin}$  среди носителей генотипа *CC* и тех, кто не является таковым ( $p= 0,001$ ). Что касается полиморфизмов гена *ABCB1*, то и как в исследовании Dimatteo С. и соавт., они не оказали значимого влияния на остаточную равновесную концентрацию дабигатрана.

При исследовании влияния полиморфизмов гена *ABCB1 rs1045642* и *rs4148738*, а также *CES1 rs2244613* на клинические исходы (ТЭО и кровотечения) нами не было получено достоверных результатов. В комбинации данные полиморфизмы также не показали свою предсказательную значимость. Однако следует отметить, что никто из пациентов с геморрагическими осложнениями не

являлся носителем минорного аллеля *rs2244613* гена *CES1*, что косвенно подтверждает результаты субанализа RE-LY.

Основные условия для использования в реальной клинической практике фармакогенетического тестирования выделяются следующие:

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым полиморфизмом того или иного гена и фармакологическим ответом (развитие нежелательных побочных реакций, недостаточная или наоборот, высокая, эффективность);
- Должен быть разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования;
- Выявляемый полиморфизм должен встречаться в популяции с частотой более 1%;
- Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом;
- Фармакогенетический тест должен быть доступен пациентам и врачам, т.е. фармакогенетический тест должен быть реализуем в лаборатории ЛПУ или коммерческих лабораториях [13].

На сегодняшний день отсутствие выявленных ассоциаций между носительством полиморфизмов и клиническими исходами не позволяет говорить о возможности внедрения в отечественную клиническую практику фармакогенетического тестирования пациентов, получающих дабигатран.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика ТЭО у пациентов с ФП является остроактуальной проблемой и сопряжена с определенными сложностями практического характера. До сегодняшнего дня четких рекомендаций по антикоагулянтной терапии пациентов с ФП и ХБП, в особенности существенно и резко сниженных ее стадий, явно недостаточно. Так, многие практикующие врачи относятся с опасением к назначению полной дозы дабигатрана (150 мг 2 раза/сутки) пациентам с КК <50 мл/мин, в связи с тем, что почечная экскреция является преобладающим путем элиминации у антикоагулянта. В попытке минимизировать у таких коморбидных пациентов риски геморрагических осложнений часто недооцениваются сохраняющийся высокий риск системной тромбоэмболии и ишемического инсульта. С одной стороны, в инструкции к применению дабигатрана говорится о том, что единственным поводом для снижения дозы у пациентов с ФП является возраст старше 80 лет. Однако за врачом сохраняется право при имеющихся определенных условиях снизить дозу до 110 мг 2 раза/сутки. Одним из факторов для такого шага является КК от 30 до 50 мл/мин.

В попытке доказать, что полная доза дабигатрана может быть по безопасности сопоставима со сниженной дозой, была выбрана достаточно «уязвимая» группа пациентов с ХБП. Нами были впервые в России проанализированы уровни остаточной равновесной концентрации у пациентов с ХБП 3А и 3В стадиями, а также их корреляции с рисками геморрагических осложнений. Опираясь на небольшое количество исследований по определению терапевтического диапазона концентраций для дабигатрана, нами было обнаружено, что у пациентов со случаями кровотечений и ТЭО остаточная равновесная концентрация не выходила за границы данного диапазона. Мы подтвердили ранее полученные данные касательно корреляции фармакокинетических параметров дабигатрана и КК, также влияния некоторых

факторов, как совместного приема амиодарона. Но утверждать, что уровень  $C_{SSmin}$  или  $C/D$  является достоверным предиктором геморрагических событий у пациентов с ФП и ХБП, находящихся на терапии дабигатраном, однозначно не представляется возможным.

Кроме того, впервые мы оценили предсказательную возможность таких генетических детерминант, как полиморфизмы генов *CES1* и *ABCB1*, играющих немаловажную роль в метаболизме ДЭ. Однако нам не удалось подтвердить данные, полученные в субанализе RE-LY-Genetics. 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 и тромбоемболических осложнений. Кроме того, знания об особенностях фармакокинетики и фармакогенетики дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП могут послужить основой для создания модели прогнозирования антикоагулянтного действия у данной категории больных и внести вклад в разработку алгоритма коррекции дозы.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ФП и ХБП риск развития геморрагических осложнений коррелировал 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 тромбоэмболических осложнений ( $p>0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом отсутствия различий в фармакокинетике 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 м<sup>2</sup>.
2. Рутинное выполнение фармакогенетического тестирования по полиморфизмам генов *ABCB1* и *CES1* для прогнозирования безопасности антикоагулянтной терапии дабигатраном, по-видимому, в настоящее время не имеет под собой клинических оснований.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC — (area under the curve) площадь под кривой

C/D — остаточная концентрация, скорректированная относительно суточной дозы

CES — (carboxylesterase) карбоксилэстераза

CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Cl — клиренс

$C_{SSmax}$  — максимальная равновесная концентрация в плазме крови

$C_{SSmin}$  — минимальная равновесная концентрация в плазме крови

CrCl — (Creatinine Clearance) Клиренс креатинина

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

KDIGO — Kidney Disease Improving Global Outcomes

MDRD — Modification of Diet in Renal Disease Study

NKF — National Kidney Foundation

P-gp — (P-Glycoprotein) P-гликопротеин

SNP — (Single nucleotide polymorphism) однонуклеотидный полиморфизм

$T_{1/2}$  — время полувыведения

ABK — антагонисты витамина К

АГ — артериальная гипертензия

Ал/Кр соотношение — альбумин/креатинин соотношение в моче

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АСК – ацетилсалициловая кислота

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ВЧК – внутричерепное кровотечение

ДИ – доверительный интервал

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

иАПФ – ингибиторы АПФ

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КК — клиренс креатинина

ЛЖ – левый желудочек

ЛС – лекарственное средство

МНО – международное нормализованное отношение

НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты

ОАМ – общий анализ мочи

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПОАК — прямые оральные антикоагулянты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированные клинические исследования

С1 – С5 – стадии ХБП

СД – сахарный диабет

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ТВ – тромбиновое время

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТД – терапевтический диапазон

ТДВ – период времени в терапевтическом диапазоне

ТИА — транзиторная ишемическая атака

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ФВ – фракция выброса

ФГ – фармакогенетика

ФД – фармакодинамика

ФК – фармакокинетика

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – фактор риска

ХБП — хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭВС – экариновое время свертывания

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ — электрокардиография

Эхо-КГ — эхокардиография



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Дата обращения: 01.05.2020.
2. Мещеряков Ю. В., Чертовских Я. В., Сычёв Д. А. Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана - роль полиморфизма rs2244613 CES1 в развитии нежелательных побочных реакций. Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2017. – Т. 2. – С.18-19.
3. Момот А. П., Григорьева Е. В., Цыпкина Л. П., Панов М. Ю., Меркулов И. В. Мониторинг использования дабигатрана в качестве средства профилактики тромбоэмболических осложнений после артропластики тазобедренного сустава. Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – Т. 5. – С. 40-42.
4. Мухин Н. А., Глыбочко П. В., Свистунов А. А., Фомин В. В., Киякбаев Г. Г. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 6. – С. 4 – 8. DOI: 10.17116/terarkh20168864-8.
5. Ревешвили А. Ш., Рзаев Ф. Г., Горев М. В., Нардая Ш. Г., Шпектор А. В., Попов С. В., Яшин С. М., Покушалов Е. А., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Гиляров М. Ю., Голицын С. П. Клинические рекомендации: "Диагностика и лечение фибрилляции предсердий". Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. Российское кардиологическое общество. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов // . – 2017.
6. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Комитет экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Научного общества нефрологов России (НОНР), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), Национального общества по изучению атеросклероза

(НОА), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 8, № 112. – С. 7 - 37.

7. Синауридзе Е.И., Вуймо Т.А., Атауллаханов Ф.И. Дабигатран этексилат: новый антикоагулянт для перорального введения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 92-104. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-92-104.

8. 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. – Т. 21. – С. 65-73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-65-73>

9. 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.

10. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю., Цыгин А. Н., Шутов А. М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89 - 115.

11. Сычев Д. А., Абдуллаев Ш. П., Мирзаев К. Б., Рыжикова К. А., Шуев Г. Н., Гришина Е. А., Созаева Ж. А., Маммаев С. Н., Гафуров Д. М., Китаева Е. Ю., Шпрах В. В., Сулейманов С. Ш., Болиева Л. З., Созаева М. С.-Х., Жучкова С. М., Гималдинова Н. Е., Сидукова Е. Е., Асоскова А. В., Мумладзе Р. Б. Генетические детерминанты безопасности применения прямого ингибитора тромбина среди

этнических групп Российской Федерации. Биомедицина. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 78–94. DOI: 10.33647/2074-5982-15-1-78-94.

12. Сычев Д. А., Леванов А. Н., Шелехова Т. В., Бочков П. О., Денисенко Н. П., Рыжикова К. А., Мирзаев К. Б., Гришина Е.А., Гаврилов М.А. Влияние полиморфизмов генов ABCB1 и CES1 на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава. Атеротромбоз. – 2018. – Т. 1. – С. 122-130. DOI: 10.21518/2307-1109-2018-1-122-130.

13. Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатъев И. В., Кукес В. Г. Клиническая фармакогенетика. / Под редакцией Кукеса В. Г., Бочкова Н. П. // М.: Гэотар-Медиа. – 2007. – 248 с.

14. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. – 2017. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2017/zdrav17.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf). Дата обращения: 24.04.2018.

15. Albers G. W., Amarenco P., Easton J. D., Sacco R. L., Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) // Chest. – 2008. – Т. 133. – С. 630-669. DOI: 10.1378/chest.08-0720.

16. Apostolakis S., Lane D. A., Buller H., Lip G. Y. Comparison of the CHADS2, CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS trial. // Thromb Haemost. – 2013. – Т.110, № 5. – С. 1074–1079. DOI: 10.1160/TH13-07-0552.

17. Baetz B. E., Spinler S. A. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases // Pharmacotherapy. – 2008. – № 28. – С. 1354–1373. DOI: 10.1592/phco.28.11.1354

18. Baglin T. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants // *Thromb Haemost.* – 2013. – T. 11. – C. 122–128. DOI: 10.1111/jth.12227.
19. Baglin T., Keeling D., Kitchen S. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology // *Br. J. Haematol.* – 2012. – T. 159, № 4. – C. 427–429. DOI: 10.1111/bjh.12052.
20. Bansal N., Zelnick L. R., Alonso A., Benjamin E. J., de Boer I. H., Deo R., Katz R., Kestenbaum B., Mathew J., Robinson-Cohen C., Sarnak M. J., Shlipak M. G., Sotoodehnia N., Young B., Heckbert S. R. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2017. – T. 12, № 9. – C. 1386-1398. DOI: 10.2215/CJN.01860217.
21. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwellinger E., Stangier J., Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. // *Drug Metab Dispos.* – 2008. – T. 36, № 2. – C. 386–399. DOI: 10.1124/dmd.107.019083.
22. Boehringer Ingelheim Canada Ltd. PRADAXA. Product Monograph. // – December 15, 2016. – C. 1 - 70.
23. Böhm M., Ezekowitz M. D., Connolly S. J., Eikelboom J. W., Hohnloser S. H., Reilly P. A., Schumacher H., Brueckmann M., Schirmer S. H., Kratz M. T., Yusuf S., Diener H. C., Hijazi Z., Wallentin L. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – T. 65, № 23. – C. 2481-93. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.577.
24. Buckley L. F., Rybak E., Aldemerdash A., Cheng J. W. M., Fanikos J. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal impairment, extremes in weight, or advanced age. // *Clin Cardiol.* – 2017. – T. 40, № 1. – C. 46–52 DOI: 10.1002/clc.22591.

25. Chan K. E., Edelman E. R., Wenger J. B., Thadhani R. I., Maddux F. W. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis // *Circulation*. – 2015. – T. 131, № 11. – C. 972-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113.
26. Chinn L.W., Kroetz D. L. ABCB1 pharmacogenetics: progress, pitfalls, and promise // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2007. – T. 81. – C. 265–269. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100052.
27. Chugh S. S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E. J., Gillum R. F., Kim Y. H., McAnulty J. H., Zheng Z. J., Forouzanfar M. H., Naghavi M., Mensah G. A., Ezzati M., Murray C. J. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // *Circulation*. – 2014. – T. 129, № 8. – C. 837-47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
28. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses // *BMJ*. – 2014. – T.12, № 349 - 4670. DOI: 10.1136/bmj.g4670.
29. Collins A., Kasiske B., Herzog C., Chavers B., Foley R., Gilbertson D., Grimm R., Liu J., Louis T., Manning W., Matas A., McBean M., Murray A. M., Peter W., Xue J., Fan Q., Guo H., Li Q., Li S., Roberts T., Snyder J., Solid C., Wang C., Weinhandl E., Arko C., Chen S., Dalleska F., Daniels F., Dunning S., Ebben J., Frazier E., Johnson R., Sheets D., Wang X., Forrest B., Berrini D., Constantini E., Everson S., Frederick P., Eggers P., Agodoa L. United States Renal Data System 2005 Annual Data Report Abstract.US Renal Data System: *USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. – 2005. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.12.001.
30. Connolly S. J., Wallentin L., Ezekowitz M. D., Eikelboom J., Oldgren J., Reilly P. A., Brueckmann M., Pogue J., Alings M., Amerena J. V., Avezum A., Baumgartner I., Budaj A. J., Chen J.-H., Dans A. L., Darius H., Pasquale G. D., Ferreira J., Flaker G. C., Flather M. D., Franzosi M. G., Golitsyn S. P., Halon D. A., Heidbuchel H., Hohnloser S.

H., Huber K., Jansky P., Kamensky G., Keltai M., Kim S. S., Lau C.-P., Heuzey J.-Y. L., Lewis B. S., Liu L., Nanas J., Omar R., Pais P., Pedersen K. E., Piegas L. S., Raev D., Smith P. J., Talajic M., Tan R. S., Tanomsup S., Toivonen L., Vinereanu D., Xavier D., Zhu J., Wang S. Q., Duffy C. O., Themeles E., Yusuf S. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study // *Circulation*. – 2013. – T. 128. – C. 237-243. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139.

31. Coresh J., Selvin E., Stevens L. A., Manzi J., Kusek J. W., Eggers P., Van Lente F., Levey A. S. Prevalence of chronic kidney disease in the United States // *JAMA*. – 2007. – T. 298, № 17. – C. 2038-47. DOI: 10.1001/jama.298.17.2038.

32. Cuker A., Siegal D. M., Crowther M. A., Garcia D. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non – vitamin K antagonist oral anticoagulants // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1128-1139. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.065.

33. Del-Carpio M. F., Gharacholou S., Munger T.M., Friedman P.A., Asirvatham, S. J., Packer, D. L., & Noseworthy, P. (2016). Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation // *Am J Cardiol.* – T. 117, № 1. – C. 69-75. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.046

34. Dias C., Moore K. T., Murphy J., Ariyawansa J., Smith W., Mills R. M., Weir M. R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis // *Am J Nephrol.* – 2016. – T. 43, №4. – C. 229–36. DOI: 10.1159/000445328.

35. Dimatteo C., D’Andrea G., Vecchione G., Paoletti O., Cappucci F., Tiscia G., Margaglione M. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability // *Thrombosis Research.* – 2016. – T.144. – C. 1–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.05.025.

36. Douxfils J. M., Dogne F., Mullier F., Chatelain B., Rönquist-Nii Y., Malmström R. E., Hjemdahl P. Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with

LCMS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with dabigatran etexilate // *Thromb Haemost.* – 2013. – T. 110. – C. 543-549. DOI: 10.1160/TH13-03-0202.

37. Douxfils J., Mullier F., Robert S., Chatelain C., Châtelain B., Dogne J. M. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate // *Thromb Haemost.* – 2012. – T. 107. – C. 985- 997. DOI: 10.1160/TH11-11-0804.

38. Eckardt K. U., Coresh J., Devuyst O., Johnson R. J., Köttgen A., Levey A. S., Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden // *Lancet.* – 2013. – T. 382, № 9887. – C. 158-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0.

39. Evans W. E., McLeod H. L. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects // *N Engl J Med.* – 2003. – T. 348, № 6. – C. 538-49. DOI: 10.1056/NEJMra020526.

40. Favaloro E. J., Lippi G. Laboratory testing and/or monitoring of the new oral anticoagulants/anhtithrombotics: for and against? // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2011. – T. 49, № 5. – C. 755–757.

41. Go A. S., Fang M. C., Udaltsova N., Chang Y., Pomernacki N. K., Borowsky L., Singer D. E.; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. // *Circulation.* – 2009. – T.119. – C. 1363–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082.

42. Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A., Chang Y., Henault L. E., Selby J. V., Singer D. E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // *JAMA.* – 2001. – T. 285, № 18. – C. 2370-5. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370.

43. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., Siguret V., Salem J., Narjoz C., Lorient M. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin // *Thromb Haemost.* – 2017. – T. 15, № 2. – C. 273–283. DOI: 10.1111/jth.13577.
44. Graham D. J., Reichman M. E., Wernecke M., Zhang R., Southworth M. R., Levenson M., Sheu T., Mott K., Goulding M. R., Houstoun M., MaCurdy T. E., Worrall C., Kelman J. A. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation // *Circulation.* – 2015. – T. 131. – C. 157–164. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
45. Haertter S., Yamamura N., Stangier J., Reilly P. A., Clemens A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects after oral administration of dabigatran etexilate // *Thromb Haemost.* – 2012. – T. 107, № 2. – C. 260-9. DOI: 10.1160/TH11-08-0551.
46. Hamberg A. K., Dahl M. L., Barban M., Scordo M. G., Wadelius M., Pengo V., Padriani R., Jonsson E. N. A PK–PD model for predicting the impact of age, CYP2C9, and VKORC1 genotype on individualization of warfarin therapy // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2007. – T. 81, № 4. – C. 529–538. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100084.
47. Harenberg J., C. Giese, S. Marx, Krämer R. Determination of dabigatran in human plasma samples // *Thromb Haemost.* – 2012. – T. 38. – C. 16-22. DOI: 10.1055/s-0031-1300947.
48. Hariharan S., Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment // *J Clin Pharmacol.* – 2012. – T. 52. – C. 119–125. DOI: 10.1177/0091270011415527.
49. Hartter S., Koenen-Bergmann M., Sharma A., Haertter S., Könen-Bergmann M., Sharma A., Nehmiz G., Lemke U., Timmer W., Reilly P. A. Decrease in the oral



bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin // *Br J Clin Pharmacol.* – 2012. – T. 74, № 3. – C. 490-500. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04218.x.

50. Hartter S., Sennewald R., Nehmiz G., Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects // *Br J Clin Pharmacol.* – 2013. – T. 75, № 4. – C. 1053-62. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04453.x.

51. Hawes E. M., Deal A. M., Funk-Adcock D., Gosselin R., Jeanneret C., Cook A. M., Taylor J. M., Whinna H. C., Winkler A. M., Moll S. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamics study based on peak and trough levels // *Thromb Haemost.* – 2013. – T. 11. – C. 1493-1502. DOI: 10.1111/jth.12308.

52. Hijazi Z., Hohnloser S. H., Oldgren J., Andersson U., Connolly S. J., Eikelboom J. W., Ezekowitz M. D., Reilly P. A., Yusuf S., Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time-A RE-LY trial analysis // *Am Heart J.* – 2018. – T. 198. – C. 169-177. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.10.015.

53. Huisman M. V., Lip G. Y., Diener H. C., Brueckmann M., van Ryn J., Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice // *Thromb Haemost.* – 2012. – T. 107. – C. 838-847. DOI: 10.1160/TH11-10-0718.

54. Kannel W. B., Abbot R. D., Savage D. D., McNamara P. M. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study // *Engl J Med.* – 1982. – T. 306. – C.1018–1022. DOI: 10.1056/NEJM198204293061703.

55. Khadzhyonov D., Wagner F., Formella S., Wiegert E., Moschetti V., Slowinski T., Neumayer H., Liesenfeld K-H., Lehr T., Härtter S., Friedman J., Peters H., Clemens A. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in

patients with end-stage renal disease // *Thromb Haemost.* – 2013. – T. 109, № 4. – С. 596–605. DOI: 10.1160/TH12-08-0573.

56. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney inter.* – 2013. – T. 3. – С. 1 - 150. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.

57. Kimachi M., Furukawa T. A., Kimachi K., Goto Y., Fukuma S., Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – T. 11., №11 – С. CD011373. DOI: 10.1002/14651858.CD011373.pub2.

58. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H. C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A. S., Oldgren J., Popescu B. A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., Agewall S., Camm J., Baron Esquivias G., Budts W., Cacerj S., Casselman F., Coca A., De Caterina R., Deftereos S., Dobrev D., Ferro J. M., Filippatos G., Fitzsimons D., Gorenek B., Guenoun M., Hohnloser S. H., Kolh P., Lip G. Y., Manolis A., McMurray J., Ponikowski P., Rosenhek R., Ruschitzka F., Savelieva I., Sharma S., Suwalski P., Tamargo J. L., Taylor C. J., Van Gelder I. C., Voors A. A., Windecker S., Zamorano J. L., Zeppenfeld K., Members: A. T. F., Reviewers: D. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) // *Eur J Cardiothorac Surg.* DOI: 2016.10.1093/ejcts/ezw313.

59. Kooiman J., van Der Hulle T., Maas H., Wiebe S., Formella S., Clemens A., van Buren M., Janssen M., Rabelink T. J., Huisman M. V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran 75 mg b.i.d. in patients with severe chronic kidney

disease // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – T. 67. – C. 2442–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.516.

60. Lane S, Al-Zubiedi S., Hatch E., Matthews I., Jorgensen A. L., Deloukas P., Daly A. K., Park B. K., Aarons L., Ogungbenro K., Kamali F., Hughes D., Pirmohamed M. The population pharmacokinetics of R- and S-warfarin: effect of genetic and clinical factors // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2012. – T. 73, № 1. – C. 66–76. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04051.x.

61. Lehr T., Haertter S., Liesenfeld K. H., Staab A., Clemens A., Reilly P. A., Friedman J. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation // *J Clin Pharmacol.* – 2012. – T. 52. – C. 1373–1378. DOI: 10.1177/0091270011417716.

62. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H., Zhang Y. L., Castro A. F., Feldman H. I., Kusek J. W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J., Collaboration C.-E. C. K. D. E. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann Intern Med.* – 2009. – T. 150, № 9. – C. 604-12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

63. Liesenfeld K. H., Lehr T., Dansirikul C., Reilly P. A., Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Wallentin L., Haertter S., Staab A. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. // *Thromb Haemost.* – 2011. – T. 9. – C. 2168–2175. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04498.x.

64. Lindahl T. L., Baghaei F., Blixter I. F., Gustafsson K. M., Stigendal L., Sten-Linder M., Strandberg K., Hillarp A., Expert Group on Coagulation of the External Quality Assurance in Laboratory Medicine in Sweden. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays // *Thromb Haemost.* – 2011. – T. 105. – C. 371-378. DOI: 10.1160/TH10-06-0342.

65. Lin S-Y., Tang S-C., Kuo C-H., Tsai L-K., Yeh S-J., Shen L-J., Jeng J-S. Factors affecting serum concentration of dabigatran in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation // *J Formos Med Assoc.* – 2019. – T. 118, № 7. – C. 1154-1160. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.11.013.
66. Marcos E. G., Geelhoed B., Van Der Harst P., Bakker S. J. L., Gansevoort R. T., Hillege H. L., Van Gelder I. C., Rienstra M. Relation of renal dysfunction with incident atrial fibrillation and cardiovascular morbidity and mortality: The PREVEND study // *Europace.* – 2017. – T. 19, № 12. – C. 1930-1936. DOI: 10.1093/europace/euw373.
67. Matsushita K., Selvin E., Bash L. D., Astor B. C., Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am J Kidney Dis.* – 2010. – T. 55, № 4. – C. 648-59. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.12.016.
68. Mavrakanas T. A., Samer C. F., Nessim S. J., Frisch G., Lipman M.L. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* – 2017. – T. 28, №7. – C. 2241–8. DOI: 10.1681/ASN.2016090980.
69. Moj D., Maas H., Schaeftlein A., Hanke N., Gómez-Mantilla J. D., Lehr T. A comprehensive whole-body physiologically based pharmacokinetic model of dabigatran etexilate, dabigatran and dabigatran glucuronide in healthy adults and renally impaired patients clinical pharmacokinetics // *Clin Pharmacokinet.* – 2019. – №58. – C. 1577–1593. DOI:10.1007/s40262-019-00776-y.
70. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S., Arnett D. K., Blaha M. J., Cushman M., Das S. R., de Ferranti S., Després J. P., Fullerton H. J., Howard V. J., Huffman M. D., Isasi C. R., Jiménez M. C., Judd S. E., Kissela B. M., Lichtman J. H., Lisabeth L. D., Liu S., Mackey R. H., Magid D. J., McGuire D. K., Mohler E. R., Moy C. S., Muntner P., Mussolino M. E., Nasir K., Neumar R. W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D. K., Reeves M. J., Rodriguez C. J., Rosamond W., Sorlie P. D., Stein J., Towfighi A., Turan

T. N., Virani S. S., Woo D., Yeh R. W., Turner M. B., Members W. G., Committee A. H. A. S., Subcommittee S. S. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. – 2016. – T. 133, № 4. – C. 338-360. DOI: 10.1161/CIR.000000000000152.

71. Mueck W., Eriksson B. I., Bauer K. A., Borris Lars, Dahl O. E., Fisher W. D., Gent M., Haas S., Huisman M. V., Kakkar A. K., Kälebo P., Kwong L. M, Misselwitz F., Turpie A. G. G. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – in patients undergoing major orthopaedic surgery // *Clin. Pharmacokinet.* – 2008. – T. 47, № 3. – C. 203–216. DOI: 10.2165/00003088-200847030-00006.

72. Mueck W., Kubitza D., Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects // *Br J Clin Pharmacol.* – 2013. – T. 76, № 3. – C. 455– 66. DOI: 10.1111/bcp.12075.

73. Olesen J. B., Lip G. Y., Kamper A. L. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease // *N Engl J Med.* – 2012. – T. 367, № 7. – C. 625–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1105594.

74. Padrini R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* – 2019. – T. 44. – C. 1–12. DOI: 10.1007/s13318-018-0501-y.

75. Paré G., Eriksson N., Lehr T., Connolly S., Eikelboom J., Ezekowitz M.D., Axelsson T., Haertter S., Oldgren J., Reilly P., Siegbahn A., Syvanen A.C., Wadelius C., Wadelius M., Zimdahl-Gelling H., Yusuf S., Wallentin L. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding // *Circulation*. – 2013. – T. 127. – C. 1404–1412. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233.

76. Pistoia F., Sacco S., Tiseo C., Degan D., Ornello R., Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke // *Cardiol Clin.* – 2016. – T. 34, № 2. – C. 255-68. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.12.002.
77. Rahman F., Kwan G. F., Benjamin E. J. Global epidemiology of atrial fibrillation // *Nat Rev Cardiol.* – 2016. – T. 13, № 8. – C. 501. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.118.
78. Reilly P. A., Lehr T., Haertter S., Connolly S. J., Yusuf S., Eikelboom J. W., Ezekowitz M. D., Nehmiz G., Wang S., Wallentin L., RE-LY Investigators. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – T. 63, № 4. – C. 321-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.104.
79. Rodeghiero F., Tosetto A., Abshire T., Arnold D. M., Collier B., James P., Neunert C., Lillicrap D. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders // *Thromb Haemost.* – 2010. – T. 8, № 9. – C. 2063–5. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03975.
80. Roldan V., Marin F., Fernandez H., Manzano-Fernandez S., Gallego P., Valdes M., Vicente V., Lip G. Y. Renal impairment in a “real-life” cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding) // *Am J Cardiol.* – 2013. – T. 111. – C. 1159–1164. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.12.045.
81. Shi J., Wang X., Nguyen J., Bleske B.E., Liang Y., Liu L., Zhu H-J. Dabigatran Etextilate Activation is Affected by the CES1 Genetic Polymorphism G143E (rs71647871) and Gender // *Biochem Pharmacol.* – 2016. – T. 119. – C. 76-84. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.09.003.
82. Shimizu Y., Maeda K., Imano H., Ohira T., Kitamura A., Kiyama M., Okada T., Ishikawa Y., Shimamoto T., Yamagishi K., Tanigawa T., Iso H. Chronic kidney disease and drinking status in relation to risks of stroke and its subtypes: the Circulatory Risk in

Communities Study (CIRCS) // *Stroke*. – 2011. – T. 42. – C. 2531–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.600759.

83. Shimomura D., Nakagawa Y., Kondo H., Tamura Toshihiro 2, Amano M., Hayama Y., Onishi N., Tamaki Y., Miyake M., Kaitani K., Izumi C., Hayashida M., Fukuda., Nakamura F., Kawano S. Relationship between plasma dabigatran concentration and activated partial thromboplastin time in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation // *J Arrhythm*. – 2015. – T. 31. – C. 183–188. DOI: 10.1016/j.joa.2014.11.003.

84. Soliman E. Z., Prineas R. J., Go A. S., Xie D., Lash J. P., Rahman M., Ojo A., Teal V. L., Jensvold N. G., Robinson N. L., Dries D. L., Bazzano L., Mohler E. R., Wright J. T., Feldman H. I., Group C. R. I. C. C. S. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) // *Am Heart J*. – 2010. – T. 159, № 6. – C. 1102-7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027.

85. Sparckenbaugh E. M., Chantrathamchart P., Mickelson J., van Ryn J., Hebbel R. P., Monroe D. M., Mackman N., Key N. S., Pawlinski R. Differential contribution of FXa and thrombin to vascular inflammation in a mouse model of sickle cell disease // *Blood*. – 2014. – T. 123, № 11. – C. 1747-56. DOI: 10.1182/blood-2013-08-523936.

86. Stangier, A. Clemens, Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor // *Clin. Appl. Thromb Haemost*. – 2009. – T. 15, №1. – C. 9–16. DOI: 10.1177/1076029609343004.

87. Stangier J., Rathgen K., Stähle H., Gansser D., Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects // *Br J Clin Pharmacol*. – 2007. – T. 64, № 3. – C. 292–303. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x.

88. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label,

parallel-group, single-centre study // *Clin Pharmacokinet.* – 2010. – T. 49, № 4. – C. 259–268. DOI: 10.2165/11318170-000000000-00000.

89. Stangier J., Stähle H., Rathgen K., Roth Willy, Reseski Kathrin, Körnicke T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, with coadministration of digoxin // *J Clin Pharmacol.* – 2012. – T. 52, №2. – C. 243-50. DOI: 10.1177/0091270010393342.

90. Stangier J., Stähle H., Rathgen K., Reseski K., Körnicke T. Coadministration of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate and diclofenac has little impact on the pharmacokinetics of either drug // *Thromb Haemost.* – 2007. – T. 5, № S2. – C. P-T-677. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.tb00029.x.

91. Stangier J., Stähle H., Rathgen K., Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects // *Clin Pharmacokinet.* – 2008. – T. 47, №1. – C. 47-59. DOI: 10.2165/00003088-200847010-00005.

92. Stefansdottir H., Aspelund T., Gudnason V., Arnar D. O. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections // *Europace.* – 2011. – T. 13, № 8. – C. 1110-7. DOI: 10.1093/europace/eur132.

93. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., Haeusler K. G., Oldgren J., Reinecke H., Roldan-Schilling V., Rowell N., Sinnaeve P., Collins R., Camm A. J., Heidbüchel H., ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // *Eur Heart J.* – 2018. – T. 39, №16. – C. 1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.

94. Steinberg B. A., Shrader P., Thomas Laine, Ansell Jack, Fonarow Gregg C., Gersh Bernard J., Kowey Peter R., Mahaffey Kenneth W., Naccarelli Gerald, Reiffel James, Singer Daniel E., Peterson Eric D., Piccini J. P., ORBIT-AF Investigators and Patients.



Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – T. 68, №24. – C. 2597-2604. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.

95. Testa S., Tripodi A., Legnani C., Pengo V., Abbate R., Dellanoce C., Carraro P., Salomone L., Paniccia R., Paoletti O., Poli D., Palareti G. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics // *Thrombosis Research.* – 2016. – T. 137. – C. 178–183. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.12.001.

96. Troconiz I., Tillmann C., Liesenfeld K.H., Schäfer H.G., Stangier J. Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (BIBR 1048) in patients undergoing primary elective total hip replacement // *J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – T. 47, № 3. – C. 371–382. DOI: 10.1177/0091270006297228.

97. Tsagalis G., Akrivos T., Alevizaki M., Manios E., Stamatellopoulos K., Laggouranis A., Vemmos K.N. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – T. 24. – C. 194–200. DOI: 10.1093/ndt/gfn471.

98. van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld K-H, Wienen W., Feuring M., Clemens A. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity // *Thromb Haemost.* – 2010. – T. 103. – C. 1116-1127. DOI: 10.1160/TH09-11-0758

99. Villines T. C, Schnee J., Fraeman K., Siu K., Matthew W. R., Collins J., Schwartzman E. The comparative safety and effectiveness of the oral anticoagulant dabigatran versus warfarin utilized in a large healthcare system in non-valvular atrial fibrillation patients // *Circulation.* – 2014. – T. 130, № 2. – C. A18353. DOI: 10.1160/TH15-06-0453.

100. Weitz, J. I., Hirsh J., Samama M. M. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) // *Chest*. – 2008. – T. 133. – C. 234-256. DOI: 10.1378/chest.08-0673
101. Wiene W., Stassen J-M., Priepe H., Ries U. J., Huel N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate // *Thromb Haemost.* – 2007. – T. 98, № 1. – C. 155–62.
102. Wilson J. A., Goralski K. B., Soroka S. D., Morrison M., Mossop P., Sleno L., Wang Y., Anderson D. R. An evaluation of oral dabigatran etexilate pharmacokinetics and pharmacodynamics in hemodialysis // *J Clin Pharmacol.* – 2014. – T. 54. – C. 901–909. DOI: 10.1002/jcph.335.
103. Wheeler D. S., Giugliano R. P., Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *Thromb Haemost* 2016. – T. 14, № 3. – C. 461-67. DOI: 10.1111/jth.13229.
104. Yahalom G., Schwartz R., Schwammenthal Y., Merzeliak O., Toashi M., Orion D., Sela B.A., Tanne D. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke.* – 2009. – T. 40. – C. 1296–303. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.520882.
105. Yamazaki-Nishioka M., Kogiku M., Noda M., Endo S., Takekawa M., Kishi H., Ota M., Notsu Y., Shimizu M., Yamazaki H. Pharmacokinetics of anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban in elderly Japanese patients with atrial fibrillation treated in one general hospital // *Xenobiotica.* – 2018. – T. 49, № 9. – C. 1001-1006. DOI: 10.1080/00498254.2018.1524188.
106. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective // *Clin Epidemiol.* – 2014. – T. 6. – C. 213-20. DOI: 10.2147/CLEP.S47385.