Получена: 17 Февраля 2023 / Принята: 07 Июня 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.004

УДК 615.1 : 575.857:548.55

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ABCB1 НА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ АПИКСАБАНА В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Аян Абдрахманов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

Елена Жолдыбаева³, <https://orcid.org/0000-0002-9677-00>

Айжана Шаймердинова⁴, <https://orcid.org/0000-0001-9479-8006>

Риб Елена⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6265-8121>

Светлана Абильдинова¹, **Гульнара Туякова**¹, **Жанасыл Сулеймен**¹,

Махаббат Бекбосынова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

¹ НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Астана, Республика Казахстан;

² Больница Медицинского центра Управления Делами Президента, г. Астана, Республика Казахстан;

³ Национальный центр биотехнологии, г. Астана, Республика Казахстан;

⁴ Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Фибрилляция предсердий представляет собой нарушение ритма сердца. Аликсабан - антикоагулянт прямого действия, механизм действия которого заключается в ингибировании активности фактора свертывания крови Ха. В литературе показано, что полиморфизмы генов ABCB1 являются наиболее распространенными генетическими вариантами, которые способствуют изменению пиковых и минимальных уровней лекарственных препаратов с доказанным клиническим эффектом.

Цель исследования. Изучение влияния полиморфизма генов ABCB1 на концентрации аликсабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в казахской популяции.

Методы. Геномную ДНК из образцов периферической крови выделяли, используя коммерческий набор Thermo Scientific GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific) согласно инструкции производителя. Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре Nanodrop 1000. Генотипирование SNP проводили с использованием технологии TaqMan.

Результаты. В данной работе не обнаружено статистически значимых различий в пиковых или минимальных концентрациях аликсабана в плазме крови с различными генотипами полиморфизмов гена ABCB1 (rs4148738, rs1045642, rs2032582, rs1128503) в казахской популяции.

Выводы: Анализ влияния генетических факторов на активность ферментов, участвующих в метаболизме препарата поможет расширить возможности персонализированной медицины для индивидуализации лечения. Необходимо проведение более масштабных исследований для изучения влияния носительства полиморфизмов ABCB1 на метаболизм аликсабана в различных этнических популяциях.

Ключевые слова: ген ABCB1; генотипирование; однонуклеотидные полиморфизмы; аликсабан; фармакогенетика.

Abstract

EVALUATION OF THE ABCB1 GENE POLYMORPHISMS EFFECTS ON THE APIXABAN'S PHARMACOKINETIC PARAMETERS IN THE KAZAKH POPULATION

Ayan Abdrakhmanov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

Elena Zholdybaeva³, <https://orcid.org/0000-0002-9677-00>

Aizhan Shaimerdinova⁴, <https://orcid.org/0000-0001-9479-8006>

Yelena Rib⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6265-8121>

Svetlana Abildinova¹, **Gulnara Tuyakova**¹, **ZhanasyI Suleimen**¹,

Makhabbat Bekbosynova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

¹ NJSC "National Scientific Cardiosurgical Center", Astana c., Republic of Kazakhstan;

² Hospital of the Medical Center of the Office of the President, Astana c., Republic of Kazakhstan;

³ National Biotechnology Center of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana c., Republic of Kazakhstan;

⁴ Astana Medical University, Astana c., Republic of Kazakhstan.

Introduction. Atrial fibrillation is a heart rhythm disorder. Apixaban is a direct-acting anticoagulant whose mechanism of action is to inhibit the activity of clotting factor Xa. The literature shows that polymorphisms of the ABCB1 gene are the most common genetic variants that contribute to the change in peak and trough levels of drugs with a proven clinical effect.

Purpose of the study. Study of the effect of ABCB1 gene polymorphisms on apixaban concentrations in patients with atrial fibrillation in the Kazakh population.

Methods. Genomic DNA was isolated from peripheral blood samples using a commercial Thermo Scientific GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific) according to the manufacturer's instructions. DNA concentration was measured on a Nanodrop 1000 spectrophotometer. SNP genotyping was performed using TaqMan technology.

Results. In this study, no statistically significant differences were found in peak or minimum concentrations of apixaban in blood plasma with different genotypes of ABCB1 gene polymorphisms (rs4148738, rs1045642, rs2032582, rs1128503) in the Kazakh population.

Conclusions: Analysis of the influence of genetic factors on the activity of enzymes involved in the metabolism of the drug will help expand the possibilities of personalized medicine for individualizing treatment. It is necessary to conduct more extensive studies to study the effect of the carriage of ABCB1 polymorphisms on the metabolism of apixaban in various ethnic populations.

Keywords: ABCB1 gene; genotyping; single nucleotide polymorphisms (SNP); apixaban; pharmacogenetic.

Түйіндеме

ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА АВСВ1 ГЕН ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ АПИКСАБАННЫҢ ФАРМАКОКИНЕТИКАЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ ЫҚПАЛЫН БАҒАЛАУ

Аян Абдрахманов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

Елена Жолдыбаева³, <https://orcid.org/0000-0002-9677-00>

Айжана Шаймердинова⁴, <https://orcid.org/0000-0001-9479-8006>

Риб Елена⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6265-8121>

Светлана Абильдинова¹, **Гульнара Туякова**¹, **Жанасыл Сулеймен**¹,

Махаббат Бекбосынова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

¹ «Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталық» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² Президент Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

³ Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Ұлттық биотехнология орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Жүрекшелердің фибрилляциясы - жүрек ырғағының бұзылуы. Аликсабан тікелей әсер ететін антикоагулянт, оның әсер ету механизмі Ха ұю факторы белсенділігін тежеу болып табылады. Әдебиеттер АВСВ1 гендерінің полиморфизмдері дәлелденген клиникалық әсері бар, дәрілік заттардың ең жоғары және ең төменгі деңгейлерінің өзгеруіне ықпал ететін ең көп таралған генетикалық нұсқалар болып табылатынын көрсетеді.

Зерттеу мақсаты. АВСВ1 гендік полиморфизмінің қазақстандық популяциядағы жүрекшелер фибрилляциясы бар науқастарда Аликсабан концентрациясына әсерін зерттеу

Әдістері. Перифериялық қаннан геномдық ДНҚны бөлу өндірушінің нұсқауларына сәйкес коммерциялық Thermo Scientific GeneJET (Thermo Fisher Scientific) шағын жинағы арқылы жүзеге асты. ДНҚ концентрациясы Nanodrop 1000 спектрофотометрінде өлшенді. SNP генотипі TaqMan технологиясы арқылы орындалды.

Нәтижелер. Берілген жұмыс бойынша қазақ популяциясында АВСВ1 генінің полиморфизмдері (rs4148738, rs1045642, rs2032582, rs1128503) мен қан плазмасындағы аликсабанның ең жоғары немесе ең төменгі концентрациясында статистикалық маңызды айырмашылықтар табылған жоқ.

Қорытынды: Препараттың метаболизміне қатысатын ферменттердің белсенділігіне генетикалық факторлардың әсерін талдау, емдеуді жекелендіру үшін жекелендірілген медицинаның мүмкіндіктерін кеңейтуге көмектеседі. АВСВ1 полиморфизмдерін тасымалдаудың аликсабан метаболизміне әсерін зерттеу үшін әртүрлі этникалық популяцияларда ауқымды зерттеулер жүргізу қажет.

Түйінді сөздер: АВСВ1 гені; генотиптеу; бір нуклеотидті полиморфизм; аликсабан; фармакогенетика.

Библиографическая ссылка:

Абдрахманов А., Жолдыбаева Е., Шаймердинова А., Риб Е., Абильдинова С., Туякова Г., Сулеймен Ж., Бекбосынова М. Оценка влияния полиморфизма гена ABCB1 на фармакокинетические параметры апиксабана в казахской популяции // Наука и Здравоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 32-39. doi 10.34689/SH.2023.25.3.004

Abdrakhmanov A. Zholdybaeva Ye., Shaimerdinova A., Rib Ye., Abildinova S., Tuyakova G., Suleimen Zh., Bekbosynova M. Evaluation of the ABCB1 gene polymorphisms effects on the Apixaban's pharmacokinetic parameters in the Kazakh population // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 32-39. doi 10.34689/SH.2023.25.3.004

Абдрахманов А., Жолдыбаева Е., Шаймердинова А., Риб Е., Абильдинова С., Туякова Г., Сулеймен Ж., Бекбосынова М. Қазақ популяциясында ABCB1 ген полиморфизмінің Аликсабанның фармакокинетикалық көрсеткіштеріне ықпалын бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 32-39. doi 10.34689/SH.2023.25.3.004

Введение

Фибрилляция предсердий представляет собой самое распространенное нарушение ритма сердца. Применение антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП неклапанного генеза представляет собой актуальную медико-социальную проблему современного общества и здравоохранения, как в Республике Казахстан, так и в странах мирового сообщества.

Апиксабан - прямой антикоагулянт, механизм действия которого заключается в ингибировании активности фактора свертывания крови Ха. Данное лекарственное средство было одобрено для профилактики инсультных состояний у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, а также при терапии тромбозов [1,2]. Время полувыведения – от 8 до 15 ч., биодоступность составляет около 50%, препарат достигает пика концентрации в плазме достигается через 3–4 часа после перорального приема [3-6]. Основные способы выведения апиксабана включают в большей степени фекальные и в меньшей степени почечные пути, благодаря чему он может безопасно использоваться у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью [7]. Так же препарат предпочтительно применяют у пациентов с факторами риска как предшествующий инсульт, высокое артериальное давление, сахарный диабет, сердечная недостаточность или возраст ≥ 75 лет [3]. Было выявлено влияние пола и массы тела на концентрации препарата в крови [8,9]. Метаболизм апиксабана в основном происходит через семейства цитохромов P450 (CYP) 3A4/5 с незначительным участием CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, и CYP2J2, а так же в его метаболизме участвуют Р-гр и белок устойчивости к раку молочной железы, BCRP (кодируемый ген ABCG2). Недавно было показано, что генетические варианты гена SULT1A, кодирующий сульфотрансферазу так же влияют на метаболизм апиксабана [10,11]. Индукторы CYP3A4 и р-гр могут приводить к снижению уровня апиксабана в плазме и, тем самым, являться причиной недостаточного терапевтического эффекта апиксабана. Обратная ситуация возникает при одновременном применении с сильными ингибиторами CYP3A4 и р-гр (кетоконазол, ритонавир, кларитромицин и др.), что приводит к повышению уровня апиксабана в среднем в 2 раза и склонности к чрезмерному кровотечению [3,7]. Проведенные ранее исследования показали, что к изменчивости уровня апиксабана приводят не только

лекарственные взаимодействия, но и фармакогенетика: ген ABCB1 и его полиморфизмы были связаны с вариабельностью уровней концентрации апиксабана [12-16]. Ген ABCB1 кодирует трансмембранный транспортер Р-гр, следовательно генетические вариации ABCB1 могут привести к изменению функции белка-переносчика и изменению его субстратов в плазме крови.

Целью данного исследования являлось изучение влияния полиморфизма гена ABCB1 на концентрации апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в казахской популяции.

Методы и материалы

Дизайн исследования: клиническое, проспективное, контролируемое. Исследование проводилось в период 2021-2022 гг.

Клинические образцы. В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, (n=150) казахской национальности, с верифицированным диагнозом неклапанная ФП. Всеми добровольцами было подписано информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом Национального научного кардиохирургического центра г.Астана, протокол № 01-74 от 10 июня 2021г.

Критериями исключения являлись:

- 1) клапанная фибрилляция предсердий;
- 2) наличие тромбоза ушка левого предсердия;
- 3) Язвенная болезнь в анамнезе или клинически активное кровотечение;
- 4) тяжелая печеночная недостаточность или тяжелая почечная дисфункция;
- 5) онкологические заболевания;
- 6) аллергическая реакция к дабигатрану;
- 7) одновременный прием сильнодействующих ингибиторов Р-гр (системный кетоконазол, циклоспорин и такролимус);
- 6) онкологические заболевания
- 7) аллергия на данный препарат
- 8) отказ от участия в исследовании.

Выделение ДНК. Для выделения ДНК из образцов периферической крови применялся коммерческий набор Thermo Scientific GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific). Генотипирование SNP проводили с использованием технологии TaqMan.

Измерение концентрации ДНК. Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре Nanodrop 1000, Thermo Scientific.

SNP генотипирование. Генотипирование проводили на основе ПЦР в режиме реального времени, используя технологию TaqMan. Набор (Custom TaqMan SNP Genotyping Assays, Applied Biosystems) включает два аллель-специфических зонда TaqMan MGB с дифференциальной меткой и пару праймеров для ПЦР, которые амплифицируют и обеспечивают специфичность для интересующего аллеля.

Измерение концентрации препарата в плазме крови.

Все исследования проводились строго согласно утверждённой схеме, на анализаторе "AST-TOP 500", Instrumentation laboratory, США, с оригинальными наборами реагентов этой же фирмы. Ежедневно проводился обязательный контроль качества, при внедрении методик исследования и при смене лотов реагентов проводилась калибровка.

Для определения концентрации аписабана цитратную плазму центрифугировали при 3000 об/мин. в течении 10 минут. Образцы венозной крови собирали через 1-3 часа после приема аписабана (5 мг) (Эликвис, Pfizer, США) для измерения пиковой концентрации, затем через 10-11 часов измеряли минимальную концентрацию. При поступлении

пациенты обследовались на стандартный набор коагулограммы (МНО, АЧТВ, ПВ, ПИ).

Статистический анализ.

Независимое влияние генетических полиморфизмов на концентрацию аписабана в плазме определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для статистической значимости был выбран уровень значимости (α), равный 0,05. Соответствие распределения частот исследуемых генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверялось с помощью χ^2 . Результаты соответствовали закону Харди-Вайнберга при $p > 0,05$

Результаты

Клинические характеристики, исследуемых образцов представлены в таблице 1.

Средний возраст участников составил 58,9 лет, и 60% из них были мужчины. При оценке риска инсульта по шкале CHA2DS2-VASc больше половины пациентов имели 1 балл, 24,7% - 2 балла, 14,7% - 3 балла, и всего лишь 3 пациента имели высокие риски развития инсульта и системной тромбоэмболии. Из сопутствующих заболеваний у пациентов чаще всего встречалась артериальная гипертензия (75,3% больных), сахарный диабет 2 типа у 14%, ишемическая болезнь сердца у 8,7%, предшествующий инсульт у 5,3%, так же 14,7% пациентов имели курение в анамнезе.

Таблица 1.

Клинические характеристики пациентов с ФП.

(Table 1. Clinical characteristics of patients with AF).

Характеристики	Исследуемая группа (n=150)	
Возраст	589	
ИМТ, kg/m2 (%)	27.8	
Мужчин, n (%)	90 (60%)	
Женщин, n (%)	60 (40%)	
CHA2DS2-VASc*, (оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий)	0	11 (7.3)
	1	77 (51.3)
	2	37 (24.7)
	3	22 (14.7)
	4	2 (1.3)
	7	1 (0.7)
АГ (артериальная гипертензия) наличие, n (%)	113 (75,3 %)	
Сахарный диабет второго типа, n (%)	21 (14 %)	
Ишемическая болезнь сердца, n(%)	13 (8,7%)	
Атеросклероз сосудов, тромбоз n(%)	9(6.0 %)	
Инсульт в анамнезе n(%)	8 (5,3 %)	
Курение n(%)	22 (14,7%)	

Исследуемую группу генотипировали по полиморфизмам гена ABCB1.

Результаты фармакогенетического теста показали следующее распределение частот встречаемости аллелей и генотипов для полиморфизма rs4148738: CC - 32 пациента (21,3%), CT — 64 пациента (42,7%), TT — 54 пациента (36%); для rs1045642: AA — 33 пациента (22%), AG — 70

пациентов (46,7%), GG — 47 (31,3%); для полиморфизма rs2032582: CC — 53 пациента (35,3%), CA — 52 пациента (34,7%), AA — 45 пациентов (30%), и для полиморфизма rs1128503: AA — 53 пациента (35,3%), AG — 62 пациентов (41,3%), GG — 35 (23,3%).

Результаты распределения частот встречаемости аллелей и генотипов представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов гена ABCB1.
(Table 2. Frequency distribution of alleles and genotypes of ABCB1 gene polymorphisms).

Гены	ОНП (одинокный нуклеотидный полиморфизм)	Генотип	n (%)	Минорный аллель	MAF (частота минорного аллеля) (%)
ABCB1	rs4148738	CC	32 (21.3)	C	40.4
		CT	64 (42.7)		
		TT	54 (36)		
ABCB1	rs1045642	AA	33 (22)	A	38.3
		AG	70 (46.7)		
		GG	47 (31.3)		
ABCB1	rs2032582	CC	53 (35.3)	A	56.3
		CA	52 (34.7)		
		AA	45 (30)		
ABCB1	rs1128503	AA	53 (35.3)	A	62.6
		AG	62 (41.3)		
		GG	35 (23.3)		

Соответствие распределения частот исследуемых генотипов равновесию Харди – Вайнберга проверялось с помощью χ^2 . Два полиморфизма не соответствовали равновесию Харди – Вайнберга и были исключены из дальнейшего анализа. У всех исследуемых образцов была измерена максимальная и минимальная концентрация

апикасбана в плазме. Среди участников исследования пиковые концентрации апикасбана в крови были выше 150 нг/мл. В дальнейшем проводился анализ ассоциации плазменных концентраций препарата с представленными генотипами. Результаты продемонстрированы в таблице 3.

Таблица 3.

Максимальные и минимальные концентрации апикасбана в плазме в зависимости от полиморфизмов гена ABCB1. (Table 3. Maximum and minimum plasma concentrations of apixaban depending on ABCB1 gene polymorphisms).

1	Апикасбан_ макс концентрация		Апикасбан_ мин концентрация	
	Ср.зн ± ср.квд. отклонение	Значение p(p-value)	Ср.зн ± ср.квд. отклонение	Значение p (p-value)
2	3	4	5	
rs4148738				
Аддитивная модель		0.185		0.416
CC	186.76±89.27		114.4±48.73	
CT	155.39±68.41		94.62±40.92	
TT	163.51±81.04		102.22±47.31	
Доминантная модель		0.180		0.456
CC	186.76±89.27		114.4±48.73	
CT+TT	159.04±74.13		98.03±43.88	
Рецессивная модель		0.666		0.599
CC+CT	165.74±76.9		101.15±44.39	
TT	163.51±81.04		102.22±47.31	
Allelic		0.519		0.831
C	170.95±80.3		104.43±45.67	
T	160.43±76.13		99.33±44.87	
rs1045642				
Аддитивная модель		0.422		0.993
AA	180.96±86.32		108.08±45.88	
AG	158.6±71.9		96.4±45.26	
GG	163.28±81.31		104.74±45	
Доминантная модель		0.330		0.909
AA	180.96±86.32		108.08±45.88	
AG+GG	160.44±75.43		99.68±45.15	
Рецессивная модель		0.670		0.922
AA+AG	165.69±77.06		100.1±45.56	
GG	163.28±81.31		104.74±45	
Аллель		0.704		0.878
A	169.37±79.33		102.02±45.6	
G	161.24±76.89		101.1±45.02	

Продолжение Таблицы 3.

1	2	3	4	5
rs2032582				
Аддитивная модель		0.063		0.374
CC	164±81.13		101.31±46.77	
CA	151.82±63.15		92.73±39.83	
AA	181.24±88.26		111.94±48.16	
Доминантная модель		0.656		0.711
CC	164.01±81.13		101.31±46.77	
CA+AA	165.47±76.85		101.64±44.71	
Рецессивная модель		0.120		0.417
CC+CA	157.97±72.69		97.06±43.48	
AA	181.24±88.26		111.94±48.16	
Allelic		0.413		0.705
C	160±75.42		98.49±44.5	
A	170.47±80.66		104.9±45.91	
rs1128503				
Аддитивная модель		0.251		0.373
AA	175.13±86.27		102.97±48.92	
AG	158.75±69.18		103.1±45.87	
GG	160.49±80.47		96.72±39.2	
Доминантная модель		0.172		0.324
AA	175.13±86.27		102.97±48.92	
AG+GG	159.39±73.16		100.73±43.42	
Рецессивная модель		0.796		0.197
AA+AG	166.36±77.68		103.04±47.1	
GG	160.49±80.47		96.72±39.2	
Аллель		0.397		0.153
A	169.14±80.34		103.02±47.54	
G	159.69±74.9		99.65±42.21	

Из таблицы 3 видно, что относительно полиморфизмов rs4148738, rs1045642, rs2032582, rs1128503 гена ABCB1 не было обнаружено статистически значимых различий в пиковых или минимальных концентрациях апиксабана в плазме крови среди различных генотипов на основе анализа ANOVA.

Обсуждение

Интенсивные научные работы в рамках полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) и крупных популяционных когортных исследований выдвинули фармакогенетическое тестирование на передний план персонализированной медицины. Область фармакогенетики включает использование генетического фона пациента в сочетании с другой клинической информацией для создания индивидуального плана лечения с большей эффективностью и безопасностью для него.

По литературным данным в исследовании проведенном среди итальянской этнической группы (Dimaiteo C. и др) впервые было продемонстрировано влияние полиморфизма (rs4148738) гена ABCB1 на пиковые концентрации апиксабана [6]. В исследовании среди японской популяции рассматривали связь концентраций апиксабана в плазме крови с полиморфизмами генов ABCB1, ABCG2 и CYP3A5. Результаты показали, что только генотипы ABCG2 421A/A и CYP3A5*, и функция почек являются

внутренними факторами, влияющими на фармакокинетику апиксабана, и могут приводить к повышению концентрации препарата, а полиморфизмы гена ABCB1 не влияли на активность метаболизма препарата [14].

Похожие результаты наблюдались в исследовании A. Крюкова и др., где не было выявлено влияния полиморфизма гена ABCB1(rs1045642 и rs4148738) на пиковые и минимальные концентрации препарата, при этом фармакокинетика апиксабана в группах с разными генотипами статистически значимо не различалась. Однако нужно учитывать, что исследование проводилось на небольшой выборке [17].

В другом исследовании Roşian A. не выявлено ассоциаций ABCB1 rs1045642 и rs4148738 с вариабельностью концентраций апиксабана в плазме [15]. Markus Gulilat с командой исследователей продемонстрировали, что при терапии амиодароном, умеренный ингибитор ABCB1/CYP3A4, является значительным предиктором для концентрации апиксабана у пациентов с ФП европеоидной расы, вариабельность объясняется генотипом A полиморфизма гена ABCG2 [19]. Attelind S. et al. выявили в своем исследовании связь фармакокинетики апиксабана с геном переносчика лекарств ABCG2 (rs2231142) [16].

Lähteenmäki J. и коллеги выявили то, что полиморфизмы гена ABCB1 могут являться

потенциальными факторами, которые могут служить причиной кровотечения у людей, находящихся на длительной терапии апиксабаном [18].

За время наблюдения (в течение года), у пациентов не наблюдались случаи кровотечений. Мы исключили клинические факторы, которые могли бы повлиять на фармакокинетические параметры препарата (пациенты старше 75 лет, ХБП в анамнезе, совместный прием сильных индукторов и ингибиторов р-гр). Причиной в отсутствии связи между фармакокинетикой и полиморфизмами ABCB1 в нашем исследовании могут быть влияние других генетических полиморфизмов, такие как CYP3A4/5; ABCG2, кодирующих ферменты, которые так же участвуют в метаболизме апиксабана. Для этого необходимо проведение дальнейших фармакогенетических исследований с параллельным анализом фармакокинетических и клинических особенностей препарата у разных этнических групп.

Заключение

Мы не обнаружили статистически значимых различий в пиковых и минимальных концентрациях апиксабана в плазме крови с различными вариантами полиморфизма гена ABCB1 (rs4148738, rs1045642, rs2032582, rs1128503) в казахской популяции. Необходимо проведение более масштабных исследований для изучения влияния носительства полиморфизмов ABCB1 на метаболизм апиксабана в различных этнических популяциях.

Финансирование

Данное исследование финансировалось Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, Грант № AR09259271.

Конфликт интересов

Все авторы ознакомились с содержанием статьи и не имеют конфликта интересов.

Вклад авторов:

Абдрахманов А.С. научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

Жолдыбаева Е.В. поиск литературы, сбор данных, статистическая обработка, написание драфт версии, описательная часть, переписка с редакцией журнала.

Шаймердинова А.К. поиск литературы, сбор данных, статистическая обработка, написание драфт версии, описательная часть, переписка с редакцией журнала.

Риб Е.А. систематизация ретроспективных данных, рецензия статьи.

Абильдинова С.Х. сбор данных, формальный анализ.

Туякова Г.Ш., научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

Сулеймен Ж.А. поиск литературы, сбор данных, описательная часть.

Бекбосынова М.С. научное руководство.

Сведения о публикации: Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Alalwan A.A., Voils S.A., Hartzema A.G. Trends in utilization of warfarin and direct oral anticoagulants in older adult patients with atrial fibrillation // *Am. J. Health-Syst. Pharm. Ajhp Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 2017. 74. 1237–1244.

2. Cherubini A., Carrieri B., Marinelli P. Advantages and disadvantages of direct oral anticoagulants in older patients // *Geriatr. Care.* 2018. 4. 7227.

3. Kanuri S.H., Kreutz R.P. Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants // *J Pers Med.* 2019 Jan 17. -9(1):7. - doi: 10.3390/jpm9010007. PMID: 30658513; PMCID: PMC6463033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658513/> (Дата обращения: 23.12.2022)

4. Satybaldyeva M.A., Reshetnyak T.M. New oral anticoagulants in the therapy of antiphospholipid syndrome // *Rheumatology Science and Practice.* 2016-54(2):219-226. (rus)

5. Benilde Cosmi, Luisa Salomone, Michela Cini, Giuliana Guazzaloca and Cristina Legnani. Observational Study of the Inter-Individual Variability of the Plasma Concentrations of Direct Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) and the Effect of rs4148738 Polymorphism of ABCB1 // *Journal of Cardiology and Therapeutics,* 2019. 7. 8-14. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:213685940> (Дата обращения: 29.11.2022)

6. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G. et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability // *Thromb Res.* Aug 2016. 144:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.05.025> (Дата обращения: 18.01.2023)

7. Raghavan N., Frost C.E., Yu Z., He K., Zhang H., Humphreys W.G., Pinto D., Chen S., Bonacorsi S., Wong P.C. et al. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans // *Drug Metab. Dispos.* 2009, 37. 74–81.

8. Frost C.E., Song Y., Shenker A., Wang J., Barrett Y.C., Schuster A., Harris S.I., LaCreta F. Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban // *Clin Pharmacokinet.* 2015 Jun.54(6):651-62. doi: 10.1007/s40262-014-0228-0. PMID: 25573421. PMCID: PMC4449375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25573421/> (Дата обращения: 18.01.2023)

9. Kaufman A.L., Spitz J., Jacobs M., Sorrentino M., Yuen S., Danahey K., Saner D., Klein T.E., Altman R.B., Ratain M.J., O'Donnell P.H. Evidence for Clinical Implementation of Pharmacogenomics in Cardiac Drugs // *Mayo Clin Proc.* 2015 Jun. 90(6):716-29. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.016. -PMID: 26046407. -PMCID: PMC4475352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26046407/> (Дата обращения: 19.01.2023)

10. Kampouraki E., Kamali F. Pharmacogenetics of anticoagulants used for stroke prevention in patients with atrial fibrillation // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology,* 2019 Jun. 15(6):449-458. - DOI:10.1080/17425255.2019.1623878.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31120800/> (Дата обращения: 23.12.2022)

11. Raymond J., Imbert L., Cousin T., Dufloy T., Varin R., Wils J., Lamoureux F. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review // *J Pers Med.* 2021 Jan 11.11(1). 37. doi: 10.3390/jpm11010037. PMID: 33440670. PMCID: PMC7826504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440670/> (Дата обращения: 25.01.2023)

12. Adela-Nicoleta Rosian, Mihaela Iancu, Adrian Pavel Trifa, Stefan Horia Ro_sian, Cristina Mada, Cornelia Paula Gocan, Teodora Nita, Sabina Istratoaie, Paul-Mihai

- Boarescu. Anca Dana Buzoianu. An Exploratory Association Analysis of ABCB1 rs1045642 and ABCB1 rs4148738 with Non-Major Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients Treated with Dabigatran or Apixaban // *Journal of Personalized Medicine*. 2020. 10.133. doi:10.3390/jpm10030133
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32961964/> (Дата обращения: 29.11.2022)
13. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., Paoletti O., Tiscia G.L., Santacroce R., Correale M., Brunetti N., Grandone E., Testa S., Margaglione M. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability // *Thromb Res*. 2016 Sep. 145: 24-6. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.005. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27434880. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27434880/> (Дата обращения: 23.12.2022)
14. Ueshima S., Hira D., Kimura Y., Fujii R., Tomitsuka C., Yamane T., Tabuchi Y., Ozawa T., Itoh H., Ohno S., Horie M., Terada T., Katsura T. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation // *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jun. 84(6):1301-1312. doi: 10.1111/bcp.13561. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29457840. - PMID: PMC5980466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29457840/> (Дата обращения: 29.11.2022)
15. Roşian A., Roşian Ş., Kiss B, Ştefan M., Trifa A., Ober C., Anchin O, Buzoianu A. Interindividual Variability of Apixaban Plasma Concentrations: Influence of Clinical and Genetic Factors in a Real-Life Cohort of Atrial Fibrillation Patients // *Genes (Basel)*. 2020 Apr 17. - 11(4):438. doi: 10.3390/genes11040438. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316515> (Дата обращения: 25.01.2023)
16. Attelind S., Hallberg P., Wadelius M., Hamberg A., Siegbahn A., Granger C., Lopes R.D., Alexander J.H., Wallentin L., Eriksson N. Genetic determinants of apixaban plasma levels and their relationship to bleeding and thromboembolic events // *Front. Genet*. 2022. 13:982955. doi:10.3389/fgene.2022.982955 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36186466/> (Дата обращения: 19.01.2023)
17. Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., Ryzhikova K.A., Grishina E.A., Ryabova A.V., Loskutnikov M.A., Smirnov V.V., Konova O.D., Matsneva I.A., Bochkov P.O. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. // *Pharmgenomics Pers Med*. 2018. Vol 22, №11. P.43-49. doi: 10.2147/PGPM.S157111.
18. Lähteenmäki J., Vuorinen A.L., Pajula J., Harno K., Lehto M., Niemi M., van Gils M. Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users // *Clin Pharmacol Ther*. 2021. Vol.110, №3. P.768-776. doi: 10.1002/cpt.2316.
19. Gulilat M., Keller D., Linton B., Pananos A.D., Lizotte D., Dresser G.K., Alfonsi J., Tirona R.G., Kim R.B., Schwarz U.I. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care // *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Feb. 49(2):294-303. doi: 10.1007/s11239-019-01962-2

Контактная информация:

Шаймердинова Айжана Кайратовна - докторант PhD, Медицинский Университет Астана, НАО «Национальный научный кардиохирургический центр» Республика Казахстан;

Почтовый индекс: 010000, Республика Казахстан, г. Астана, Туран 38

Email: ai12-10@mail.ru

Телефон: 87479025570