

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 80 ЛЕТ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Сычев Д.А.¹, Мирзаев К.Б.¹, Шастина В.Р.^{2,3}, Горбатенкова С.В.², Черняева М.С.^{2,4*}, Кондрахин А.П.^{2,5}

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва, Россия

⁵ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность. Известно, что полиморфизмы генов, относящихся к транспорту и метаболизму лекарственных средств (ЛС), могут влиять на их фармакокинетический профиль. Полиморфизмы гена ABCB1 были связаны с изменениями в распределении ЛС и развитием нежелательных реакций различных субстратов ЛС. Результаты исследований, касающиеся влияния генетических вариаций ABCB1 на лекарственный ответ ривароксабана, противоречивы, что и стало предметом нашего исследования.

Цель. Изучить влияние полиморфизма гена ABCB1 (rs1045642 и rs4148738) на фармакокинетику ривароксабана у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).

Материалы и методы. Нами обследовано 128 пациентов старше 80 лет (медиана возраста 87,5 года [83–90 лет]) с неклапанной ФП. Каждому пациенту были проведены генотипирование полиморфизмов rs1045642 и rs4148738 гена ABCB1, определение минимальной равновесной концентрации ривароксабана ($C_{min,ss}$), протромбинового времени (ПВ) в плазме крови и анализ медицинской документации на наличие минимальных клинически значимых кровотечений (clinically relevant nonmajor (CRNM) bleeding). Дополнительно проводилась оценка результатов с учетом диапазона терапевтического окна для ривароксабана $C_{min,ss}$ (6–87 нг/мл), а также была произведена стандартизация минимальной равновесной концентрации ривароксабана на суточную дозу (daily drug dose) ($C_{min,ss}/D$).

Результаты. У носителей CC в сравнении с пациентами — носителями СТ и ТТ по rs1045642 и rs4148738 гена ABCB1 не наблюдалось значимых различий в значениях $C_{min,ss}$ ривароксабана, $C_{min,ss}/D$ ривароксабана и количества пациентов, у которых $C_{min,ss}$ превышала диапазон 87 нг/мл ($p > 0,05$). Уровень ПВ у носителей CC в сравнении с пациентами — носителями СТ генотипа rs1045642 (ABCB1) значимо не различался, тогда как у носителей ТТ уровень ПВ был выше в сравнении с носителями CC генотипа rs1045642 (ABCB1): Ме 14,2 [13,0–16,1] сек против Ме 13,3 [12,4–14,5] сек ($p = 0,049$). Уровень ПВ у носителей CC в сравнении с носителями СТ и ТТ по rs4148738 гена ABCB1 значимо не различался. У носителей ТТ CRNM bleeding встречались значимо чаще по сравнению с носителями CC по rs1045642 гена ABCB1 (29,3% против 4,5%, $p = 0,021$). У носителей ТТ CRNM bleeding встречались значимо чаще по сравнению с носителями

СС (39,3% против 8,1%, $p = 0,008$) и СТ мутировавшего по rs4148738 гена ABCB1 (39,3% против 14,3%, $p = 0,002$).

Выводы. Полученные нами данные не показали влияния полиморфизма гена ABCB1 (rs1045642 и rs4148738) на фармакокинетику ривароксабана у пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП в рутинной клинической практике. Однако у носителей ТТ значимо чаще встречались CRNM bleeding в сравнении с СС по rs1045642 гена ABCB1 и в сравнении с СТ и СС по rs4148738 гена ABCB1, что требует более глубокого изучения вклада генетики в фармакологический ответ ривароксабана.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; пожилые пациенты; фармакогенетика; ABCB1 (rs1045642); ABCB1 (rs4148738); ривароксабан.

Для цитирования: Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Шастина В.Р., Горбатенкова С.В., Черняева М.С., Кондрахин А.П. Фармакогенетические аспекты применения ривароксабана у пациентов старше 80 лет с фибрилляцией предсердий. *Проблемы геронауки*. 2023; 4: 265–267.

PHARMACOGENETIC ASPECTS OF RIVAROXABAN THERAPY IN PATIENTS OVER 80 YEARS OLD WITH ATRIAL FIBRILLATION

Sychev D.A.¹, Mirzaev K.B.¹, Shastina V.R.^{2,3}, Gorbatenkova S.V.², Chernyaeva M.S.^{2,4*}, Kondrakhin A.P.^{2,5}

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² War Veterans Hospital № 2 of Moscow City Health Department, Moscow, Russia

³ First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Relevance. It is a widely recognized fact that variations in the genes responsible for drug transportation and metabolism can impact their pharmacokinetic properties. ABCB1 gene polymorphisms, in particular, have been linked to alterations in drug distribution and the onset of negative side effects. The results of studies regarding the effect of ABCB1 genetic variations on the drug response to rivaroxaban are contradictory, which was the subject of our study.

Aim. This study is aimed to evaluate the effect of ABCB1 gene polymorphism (rs1045642 and rs4148738) on the pharmacokinetics of rivaroxaban in patients 80 years of age and older with non-valvular AF.

Materials and methods. We examined 128 patients over 80 (mean age 87.5 years [83–90 years]) with non-valvular atrial fibrillation (AF). Every patient underwent genotyping of the rs1045642 and rs4148738 polymorphisms of the ABCB1 gene, determination of the minimum equilibrium concentration of rivaroxaban ($C_{min,ss}$), prothrombin time (PT) in blood plasma and analysis of medical documentation for the presence of minimal clinically significant bleeding (clinically relevant nonmajor (CRNM) bleeding). Additionally, the results were assessed taking into account the range of the therapeutic window for rivaroxaban $C_{min,ss}$

(6–87 ng/ml), and standardization of the minimum equilibrium concentration of rivaroxaban per daily drug dose ($C_{min,ss} / D$) was carried out.

Results. In SS carriers compared with patients carrying CT and TT for rs1045642 and rs4148738 of the ABCB1 gene, there were no significant differences in the values of $C_{min,ss}$ of rivaroxaban, $C_{min,ss}/D$ of rivaroxaban and the number of patients in whom $C_{min,ss}$ exceeded the range of 87 ng/ml ($p > 0.05$). The PT level in CC carriers compared to patients carrying the CT genotype rs1045642 (ABCB1) did not differ significantly, while in TT carriers the PT level was higher compared to carriers of the CC genotype rs1045642 (ABCB1): Me 14.2 [13.0–16.1] sec versus Me 13.3 [12.4–14.5] sec ($p = 0.049$). The level of PT in carriers of CC compared with carriers of ST and TT for rs4148738 of the ABCB1 gene did not differ significantly. In TT carriers, CRNM bleeding was significantly more common compared to CC carriers for rs1045642 of the ABCB1 gene (29.3% versus 4.5%, $p = 0.021$). In carriers of TT, CRNM bleeding was significantly more common compared to carriers of CC (39.3% vs. 8.1%, $p = 0.008$) and CT of the ABCB1 gene mutated at rs4148738 (39.3% vs. 14.3%, $p = 0.002$).

Conclusions. Our data did not show the effect of ABCB1 gene polymorphism (rs1045642 and rs4148738) on the pharmacokinetics of rivaroxaban in patients 80 years and over with non-valvular AF in routine clinical practice. However, in TT carriers, CRNM bleeding was significantly more common in comparison with CC at rs1045642 of the ABCB1 gene and in comparison with CT and CC at rs4148738 of the ABCB1 gene, which requires a more profound study of genetics contribution to the pharmacological response of rivaroxaban.

Keywords: atrial fibrillation; older patients; pharmacogenetics; ABCB1 (rs1045642); ABCB1 (rs4148738); rivaroxaban.

For citation: Sychev D.A., Mirzaev K.B., Shastina V.R., Gorbatenkova S.V., Chernyaeva M.S., Kondrakhin A.P. Pharmacogenetic Aspects of Rivaroxaban Therapy in Patients Over 80 Years Old with Atrial Fibrillation. *Problems of Geroscience*. 2023; 4: 265–267.

***Автор, ответственный за переписку:** Черняева Марина Сергеевна. E-mail: Doctor@Cherniaeva.ru