

УДК 614.2: 616-082

Л.В. ФЕДИНА^{1,2}, Ш. П. АБДУЛЛАЕВ³, К.Б. МИРЗАЕВ³, И.Н. СЫЧЕВ^{1,2}, П.О. БОЧКОВ³, Д.А. СЫЧЕВ¹¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, ул. Баррикадная, д.2/1, стр1, Москва, Россия.²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Коломенский проезд, д.4, Москва, Россия.³НИЦ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, 2-ой Боткинский пр-д, д.7, к.2, Москва, Россия.

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Резюме: Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) быстро заменяют терапию варфарином из-за улучшенного профиля эффективности и безопасности, показанного в клинических испытаниях. Длительное применение антикоагулянтов необходимо для предотвращения тромбозмболических осложнений у пациентов с высоким риском тромбозмболии. Принимая во внимание их широкое использование для профилактики тромбозмболии в кардиологии, неврологии, ортопедии и коронавирусной болезни 2019 (COVID 19), а также их различную фармакокинетику, крайне важно изучить новые возможности безопасного применения ПОАК, так они могут вызывать серьезные и неблагоприятные лекарственные реакции (НЛР). Фармакогенетика ПОАК - относительно новая область исследований. С учетом влияния носительства однонуклеотидных вариантов (SNP) генов, кодирующих ферменты биотрансформации, и метаболизма ПОАК, использование этих показателей важно для прогнозирования изменений фармакокинетики и риска нежелательных реакций у пациентов с высоким риском тромбозмболии, получающих антикоагулянтную терапию. На данном этапе исследования направлены на изучение роли фармакогенетики в адаптации антикоагулянтной терапии ПОАК в соответствии с генетическими особенностями пациента. Этот научный обзор актуальных данных о влиянии различных полиморфизмов генов на фармакокинетику прямых пероральных антикоагулянтов расширяет понимание клинической значимости генотипирования для эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: ПОАК, фармакогенетика, фармакокинетика, персонализированная медицина, аликсабан, дабигатран, ривароксан, АВСВ1, СУРЗА4, СУРЗА5

Л.В. Федина^{1,2}, Ш. П. Абдуллаев³, К.Б. Мирзаев³, И.Н. Сычев^{1,2}, П.О. Бочков³, Д.А. Сычев¹¹ФГБОУ ДПО РФ ДСМ Ресей үздіксіз кәсіптік білім беру медициналық академиясы, Баррикадная көшесі, 2/1 үй, 1 бет, Мәскеу, Ресей.²Мәскеу қалалық денсаулық сақтауың 2 мемлекеттік бюджеттік мекемесі" с.С. Юдин атындағы қалалық клиникалық аурухана" ГБУЗ "атындағы Мәскеу қалалық денсаулық сақтау департаменті. С. С. Юдина ДЗМ", Коломенский өткелі, 4-үй, Мәскеу, Ресей.³Ніс дои ДПО Ресей медициналық үздіксіз кәсіптік білім беру академиясы РФ ДСМ, 2-ші Боткинский даңғылы, 7-үй, 2-үй, Мәскеу, Ресей.L.V. Fedina^{1,2}, S.P. Abdullaev³, K.B. Mirzaev³, I.N. Sychev^{1,2}, P.O. Bochkov³, D.A. Sychev¹¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Ministry of Health of Russian Federation, Barrikadnaya str. 2/1, p1, Moscow, Russia²State Budgetary Health Institution of the City of Moscow "S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health" State Budgetary Health Institution "S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health", 4, Kolomensky proezd, Moscow, Russia.³Research Center of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Botkinsky pr, 7, 2, Moscow, Russia.

ТИКЕЛЕЙ АУЫЗША АНТИКОАГУЛЯНТТАРДЫ ҚОЛДАНУ КЕЗІНДЕ ФАРМАКОКИНЕТИКАНЫҢ ЖЕКЕ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІН ЖӘНЕ ҚАН КЕТУДІҢ ДАМУЫН БОЛЖАУ ҮШІН ФАРМАКОГЕНЕТИКАЛЫҚ ТЕСТІЛЕУДІҢ МАҢЫЗЫ

Түйін: Тікелей оральді антикоагулянттарды (ПОАК) тез ауыстырады терапия варфаринмен үшін жақсартылған профиль тиімділігі мен қауіпсіздігі, показанного клинически сынақтар. Антикоагулянттарды ұзақ уақыт қолдану тромбоземболия қаупі жоғары пациенттерде тромбоземболиялық асқынулардың алдын алу үшін қажет. Кардиология, неврология, ортопедия және коронавирус ауруы 2019 (COVID 19), сондай-ақ олардың әртүрлі фармакокинетикасында тромбоземболияның алдын-алу үшін оларды кеңінен қолдануды ескере отырып, РАС қауіпсіз қолданудың жаңа мүмкіндіктерін зерттеу өте маңызды, сондықтан олар ауыр және қолайсыз дәрілік реакцияларды (NLR) тудыруы мүмкін. Фармакогенетика ПОАК-салыстырмалы түрде жаңа зерттеу саласы. Биотрансформация ферменттерін кодтайтын гендердің бірнуклеотидті нұсқаларын (SNP) алып жүрудің және ПОАК метаболізмнің әсерін ескере отырып, бұл көрсеткіштерді пайдалану антикоагулянттық ем алатын тромбоземболия қаупі жоғары пациенттерде фармакокинетиканың өзгеруін және жағымсыз реакциялар қаупін болжау үшін маңызды. Бұл кезеңде зерттеулер пациенттің генетикалық ерекшеліктеріне сәйкес ПОАК антикоагулянттық терапиясын бейімдеудегі фармакогенетиканың рөлін зерттеуге бағытталған. Әр түрлі гендік полиморфизмдердің тікелей ауызша антикоагулянттардың фармакокинетикасына әсері туралы қазіргі ғылыми шолу емдеудің тиімділігі мен қауіпсіздігі үшін генотиптеудің клиникалық маңыздылығын түсінуді кеңейтеді.

Түйінді сөздер: ПОАК, фармакогенетика, фармакокинетика, дербестендірілген медицина, аписабан, дабигатран, ривароксан, ABCB1, CYP3A4, CYP3A5

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых частых аритмий: ее распространенность в мире у взрослых составляет от 2% до 4% [1]. По данным статистики она встречается у 2% взрослого населения Российской Федерации, и, по мнению ведущих экспертов, к 2050 году это значение удвоится. В ближайшем будущем ожидается увеличение распространенности ФП в 2,3 раза в связи с увеличением продолжительности жизни среди населения в целом и активизацией поиска не диагностированной ФП [2].

Тромбоземболия (например, инсульт и системная эмболия) - серьезное осложнение неклапанной фибрилляции предсердий [3]. Легочная эмболия (ТЭЛА) может привести к смерти в течение первых 14 дней после инсульта в 25–50% случаев [4]. При отсутствии профилактических мер до широкого применения антикоагулянтной терапии в клинической практике процент венозных тромбоземболических осложнений при эндопротезировании нижних конечностей (тромбоз глубоких вен и ТЭЛА) достигал 15–30% от общего числа случаев. Однако с введением новых антикоагулянтов в 2001 г. этот процент снизился до 1-2% [5], а в последние годы до 0,7-1,7% [6]. Длин-

THE SIGNIFICANCE OF PHARMACOGENETIC TESTING TO PREDICT THE INDIVIDUAL CHARACTERISTICS OF PHARMACOKINETICS AND THE DEVELOPMENT OF BLEEDING WHEN USING DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS

Resumé: Direct oral anticoagulants (DOACs) are rapidly replacing warfarin therapy because of the improved efficacy and safety profile shown in clinical trials. Long-term use of anticoagulants is necessary to prevent thromboembolic complications in patients at high risk of thromboembolism. Given their widespread use for thromboembolism prevention in cardiology, neurology, orthopedics, and coronavirus 2019 (COVID 19), as well as their different pharmacokinetics, it is critical to explore new options for the safe use of POACs because they can cause serious and adverse drug reactions (ADRs). POAC pharmacogenetics is a relatively new area of research. Given the impact of carrying single nucleotide variants (SNPs) of genes encoding biotransformation enzymes and POAC metabolism, using these parameters is important to predict changes in pharmacokinetics and risk of adverse reactions in patients with a high risk of thromboembolism receiving anticoagulant therapy. At this stage, research is focused on the role of pharmacogenetics in the adaptation of POAC anticoagulant therapy according to the patient's genetic characteristics. This scientific review of current data on the effect of various gene polymorphisms on the pharmacokinetics of direct oral anticoagulants broadens the understanding of the clinical relevance of genotyping for efficacy and safety of treatment.

Keywords: POAC, pharmacogenetics, pharmacokinetics, personalized medicine, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, ABCB1, CYP3A4, CYP3A5

тельное применение антикоагулянтов необходимо для предотвращения тромбоземболических осложнений у пациентов с высоким риском тромбоземболии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Варфарин был основным пероральным антикоагулянтом в клинической практике с момента его открытия в 1954 году [7]. Несмотря на широкое клиническое применение варфарина, он имеет множество ограничений, таких как медленное начало действия, узкое терапевтическое окно, повышенный риск кровотечений, многочисленные лекарственные и пищевые взаимодействия и необходимость частого лабораторного мониторинга [8].

Проблемы, связанные с применением варфарина, явились стимулом для создания прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) или не-антагонистов витамина К, представляющих собой группу ЛС, напрямую ингибирующих факторы свертывания крови. На сегодняшний день существенно не хватает исследований по выявлению маркеров прогнозирования эффективности (повторные тромбозы) и, особенно, безопасности (риск кровотечения) ПОАК. Хотя ПОАК и обладают предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой и не требуют рутинного мониторин-

га коагуляции, в последнее время появились сообщения о более широкой индивидуальной вариабельности концентраций в плазме крови. Для того, чтобы осуществлять сбор данных об эффективности и безопасности различных ПОАК, было создано несколько как национальных, так и международных регистров [9]. Данные международного регистра GARFIELD-AF, включившего в себя клинические центры из 35 стран мира, демонстрируют, что повышение доступности ПОАК за последние годы привело к значительному увеличению доли пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию: с 57,5% в 2010-2011 гг, до 71% - в 2014-2015 гг [10]. Данные субанализов многоцентровых РКИ показывают, что высокие концентрации ПОАК в плазме коррелируют с большей частотой НПР в виде кровотечений [11, 12]. И, наоборот, существуют наблюдательные исследования, выявившие связь между низкими плазменными уровнями ПОАК, которые измеряли в первый месяц лечения, и возникновением тромбозмобилических осложнений [13].

Фармакологический ответ на ПОАК у разных пациентов зависит от ряда факторов, например, возраста, расы, пола, наличия вредных привычек, сопутствующих заболеваний, диеты и совместного применения с другими препаратами [14]. Однако, необходимо учитывать фармакогенетические характеристики человека, которые могут повлиять на эффективность и безопасность использования ПОАК. Фармакогеномика пероральных антикоагулянтов прямого действия в настоящее время является новой областью исследований. До сих пор было проведено очень мало полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), чтобы выявить соответствующие генетические локусы и генетические варианты (SNP) и их влияние на метаболизм и межиндивидуальную изменчивость ПОАК [15]. В данном обзоре речь пойдет о взаимосвязи между генетическими особенностями человека и фармакокинетикой прямых пероральных антикоагулянтов.

Дабигатран

Дабигатрана этексилат - первый ПОАК, который оказывает прямое обратимое ингибирующее действие на тромбин (IIa фактор) [16]. Тромбин является центральным звеном в каскаде гемостаза: он активирует факторы V, VIII, XI, катализирует превращение фибриногена в фибрин и активирует тромбоциты. 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 [16]. Дабигатран является субстратом P-гликопротеина (P-gp), транспортера многих лекарственных соединений через наружные и внутренние клеточные мембраны. Учитывая особенности метаболизма дабигатрана, наиболее перспективными для исследователей являются аллельные варианты системы эстераз (CES1, CES2) и P-гликопротеина (ABCB1), которые могут значительно влиять на метаболизм препарата и, таким образом, выступать в роли определяющего фактора в развитии побоч-

ных эффектов, в особенности геморрагических осложнений [16, 17]. Превращение дабигатрана этексилата в дабигатран больше зависит от активности CES1, чем от активности CES2 [18].

Ряд исследований продемонстрировали влияние различных аллельных вариантов генов CES1 и ABCB1 на метаболизм лекарства, его биодоступность, индивидуальную вариабельность концентраций активного метаболита дабигатрана в крови. В крупномасштабном исследовании RE-LY при изучении связи с геморрагическими осложнениями было установлено, что минорный аллель CES1 SNP rs2244613 связан с более низким риском любого кровотечения у пациентов, принимавших дабигатран [17]. Dimatteo C. с соавторами (2016) обнаружили ассоциацию rs8192935 гена CES1 с более низкой концентрацией дабигатрана в плазме крови. Носители аллеля T показали значительно более низкие концентрации дабигатрана в плазме крови, чем носители гомозиготного генотипа CC, что снижает риск геморрагических осложнений. В целом, средняя концентрация дабигатрана в плазме была выше у пациентов с генотипом CC (86,3 нг / дл), чем у пациентов с аллелем T (62,1 нг / дл). В то же время значимого влияния rs4148738 гена ABCB1 на концентрацию дабигатрана в крови не наблюдалось [19]. В другом исследовании было оценено влияние кларитромицина на фармакокинетику дабигатрана у 60 здоровых добровольцев мужского пола, отобранных по генотипу ABCB1. Генотип ABCB1 не оказал существенного влияния на фармакокинетику дабигатрана, но введение кларитромицина привело к двукратному увеличению AUC для дабигатрана, независимо от генотипа ABCB1 [20].

Ривароксабан

Ривароксабан, обратимый селективный ингибитор Ха фактора свертывания крови, метаболизируется изоферментами цитохрома P450 (CYP3A4/5, CYP2J2) и CYP-независимыми механизмами. Так же в метаболизме ривароксабана принимает участие P-gp, который кодируется геном ABCB1 [21]. Сильные индукторы CYP3A4, такие как рифампицин / рифампин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, не следует назначать одновременно с ривароксабаном, поскольку они приводят к снижению AUC и ослаблению фармакодинамических эффектов [22,23]. И наоборот, совместное назначение ривароксабана с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-gp, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол и ритонавир, может привести к увеличению AUC, Стах и увеличению риска кровотечений [22,23].

Полиморфизмы гена ABCB1, которые кодируют P-gp, были исследованы только в нескольких клинических исследованиях, чтобы оценить, объясняют ли они различия в фармакокинетике ривароксабана [24]. Информация, полученная в исследованиях довольно противоречива. Существует более 100 полиморфизмов ABCB1, среди которых показано, что rs2032582 (C.2677G> T) и rs1045642 (C.3435C> T) влияют на метаболизм ривароксабана [24,25]. SNP (C.2677G> T) и (C.3435C> T) обнаруживают неравновесное сцепление и часто докумен-

тируются как существующие в виде гаплотипов. Частота гаплотипа ТТ в популяции европеоидной расы составляет около 25-40%. Согласно опубликованному отчету о клиническом случае, пациенты, гомозиготные по гаплотипу (С.2677G> Т; ТТ и С.3435С> Т; ТТ), могут иметь более высокие уровни в плазме, Сmax, период полувыведения и повышенный риск кровотечений [26]. Систематический обзор и метаанализ Xie Q. с соавторами (2018) показали, что Сmax была ниже у носителей ABCB1 rs1045642 CC, чем у носителей ТТ, и у носителей rs2032582 GG, чем у носителей аллеля А / Т, а AUC0 – ∞ была ниже у носителей rs1045642 CC, чем у носителей ТТ [27]. Согласно исследованию Gouin-Thibault I. с соавторами (2017), полиморфизм ABCB1 не может рассматриваться как значительный фактор, определяющий индивидуальную вариабельность фармакокинетики ривароксабана [24]. В российском исследовании, в которое было включено 78 пациентов не было обнаружено существенных различий в пиковой равновесной концентрации ривароксабана между мутантными гаплотипами и дикими гаплотипами гена ABCB1 [28].

Перспективным представляется изучение белка BCRP, кодируемого геном ABCG2, который, как и Р-гр, обеспечивает абсорбцию и выведение ривароксабана из просвета кишечника и почечных канальцев. Ген ABCG2 все чаще признается в качестве важного транспортера лекарств в кишечнике и в почечных канальцах, а его SNP влияют на снижение транспорта субстратов BCRP в случае совместного применения ривароксабана и других лекарств [29,30]. Наиболее изученный SNV в этом гене, Q141K (rs2231142), связан со снижением активности BCRP и, как следствие, со снижением активности его транспорта субстрата лекарственного средства [31]. Этот SNP еще не изучался в контексте фармакогенетики ривароксабана; однако в экспериментальной модели на мышах отсутствие Р-гр (ABCB1) и BCRP (ABCG2) было связано со значительным снижением клиренса лекарственного средства [32].

В исследовании Мирзаев К.Б. и соавторов (2020), включавшем 29 пациентов (17 – дабигатран, 12 – ривароксабан), имеющих геморрагические осложнения на фоне применения ПОАК, методом высокопроизводительного секвенирования был проведен поиск новых фармакогенетических биомаркеров риска кровотечений на фоне применения ривароксабана и дабигатрана. Было выявлено, что из 17 пациентов на дабигатране только 4 имели минимальные равновесные концентрации препарата в плазме, превышающие ранее описанные терапевтические границы, а в группе ривароксабана 2 из 12 были с уровнем минимальной равновесной концентрации препарата в плазме выше ранее описанных терапевтических границ. Результаты секвенирования показывали наличие дополнительных вариантов нуклеотидной последовательности, которые могут лежать в основе риска геморрагических событий при применении дабигатрана (11 по гену CES1, 2 по гену ABCB1) и ривароксабана (4 в гене ABCG2, 2 в гене CYP3A4 и 1 в гене ABCB1). Дан-

ные свидетельствовали, что «золотой стандарт» – оценка концентрации ПОАК – не является идеальным маркером прогнозирования риска геморрагических осложнений на фоне приема данной группы препаратов, что требует изучения дополнительных маркеров персонализации терапии ПОАК [33].

Апиксабан

Апиксабан – это прямой высокоселективный, обратимый ингибитор активного фактора Ха (константа ингибирования – Ki 0,08 нмоль/л) свертывания крови, для перорального применения [34]. Метаболические пути апиксабана включают О-деметилирование, гидроксильное и сульфатирование гидроксильированного О-деметилапиксабана. При этом метаболизм в основном происходит за счет изоферментов CYP3A4 / 5 цитохрома P450 печени, с незначительным участием изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [35]. Помимо изоферментов цитохрома в метаболизме апиксабана принимают участие Р-гр, который кодируется геном ABCB1, и белок резистентности рака молочной железы (BCRP), являющийся продуктом гена ABCG2 [36].

Результаты. На сегодняшний день проведено несколько исследований, продемонстрировавших, что различные аллельные варианты генов CYP3A5, ABCB1 и ABCG2 существенно влияют на метаболизм и биодоступность апиксабана, а также на индивидуальную вариабельность его концентраций в крови. Данные аллели могут быть детерминантой побочных эффектов, таких как малые и большие геморрагические события. В работе Dimatteo С. с соавторами полиморфизм ABCB1 rs4148738 в значительной степени был связан с вариабельностью пиковых уровней апиксабана [37]. В частности, генотип AA rs4148738 имел более высокие пиковые уровни апиксабана по сравнению с носителями варианта аллеля G [37]. Авторы пришли к выводу, что Р-гр может объяснять некоторые генетические вариации пиковых уровней апиксабана в плазме. В исследовании, проведенном Крюковым А. с соавторами, не было показано значимой связи SNP ABCB1 (rs1045642 и rs4148738), а также CYP3A5 *3 (rs776746) с фармакокинетикой апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и инсультом [38]. Японские ученые обнаружили, что пациенты с ФП и гомозиготным генотипом ТТ (rs77674) гена CYP3A5 могут иметь пониженные концентрации апиксабана в крови по сравнению с пациентами с генотипами СС и СТ. Следовательно, носительство аллеля Т может быть связано с повышенным клиренсом апиксабана [39]. Однако это исследование проводилось на азиатских пациентах, что не позволяет экстраполировать результаты на другие расовые и этнические группы. В работе Markus Gulilat с соавторами (2019) рассматривали влияние следующих фармакогенетических вариаций на изменение плазменной концентрации апиксабана: ABCG2 с.421С>А (rs2231142; C__15854163_70), ABCG2 с.34G>А (rs2231137), ABCB1 с.3435 С>Т (rs1045642; C__7586657_20), CYP3A4*22 С>Т (rs35599367; C__59013445_10), и CYP3A5*3 А>G (rs776746; C__26201809_30). Исследователи идентифи-

цировали генотип ABCG2 с.421C>A ($p=0,04$) как предиктор повышенной плазменной концентрации аписабана в дополнение к известным демографическим и клиническим факторам, в то время как влияние других полиморфизмов генов на концентрацию аписабана в крови не определялось [40].

ОБСУЖДЕНИЕ

Получение новых данных о влиянии генетических, демографических и клинических факторов на фармакокинетику аписабана может помочь в разработке персонализированной антикоагулянтной терапии аписабаном, тем самым повышая эффективность и безопасность терапии этим ПОАК.

ВЫВОДЫ

Знание фармакокинетических процессов ПОАК позволяет выделить гены-кандидаты, для оценки взаимосвязи носительства конкретных аллельных вариантов генов с риском НПР на фоне терапии, и прежде всего - кровотечений. Результаты клинических исследований ПОАК, проведенных на сегодняшний день, указывают на неоспоримое влияние изменений генома на фармакокинетику этих препаратов. Таким образом получение новых данных о влиянии генетических и негенетических факторов на фармакокинетику ПОАК может помочь повысить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. Поэтому существует необходимость в планировании и проведении более крупных популяционных исследований среди различных этнических групп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982–3021.
- 2 Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 Apr 28;120(9):1501–17.
- 3 Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005 Aug;3(8):1611–7.
- 4 Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009 Apr;8(4):355–69.
- 5 Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S–e325S.
- 6 Pedersen AB, Mehnert F, Sorensen HT, Emmeluth C, Overgaard S, Johnsen SP. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: a 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice. *Bone Joint J*. 2014 Apr;96-B(4):479–85.
- 7 Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Nov;62(5):509–11.
- 8 Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res*. 2015 Jul;136(1):7–12.
- 9 Sabaté M, Vidal X, Ballarin E, Rottenkolber M, Schmiedl S, Grave B, et al. Adherence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Cross-National Comparison in Six European Countries (2008–2015). *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:2116.
- 10 Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
- 11 Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018 Dec 1;49(12):2933–44.
- 12 Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *New England Journal of Medicine*. 2013 Apr 4;368(14):1272–4.
- 13 Overvad TF, Larsen TB, Albertsen IE, Rasmussen LH, Lip GYH. Balancing bleeding and thrombotic risk with new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 Dec;11(12):1619–29.
- 14 Skripka AI, Kogay VV, Listratov AI, Sokolova AA, Napalkov DA, Fomin VV. [Personalized approach for direct oral anticoagulant prescription: from theory to practice]. *Ter Arkh*. 2019 Jul 15;91(7):111–20.
- 15 Cullell N, Carrera C, Muiño E, Torres N, Krupinski J, Fernandez-Cadenas I. Pharmacogenetic studies with oral anticoagulants. Genome-wide association studies in vitamin K antagonist and direct oral anticoagulants. *Oncotarget*. 2018 Jun 26;9(49):29238–58.
- 16 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 Sep;64(3):292–303.
- 17 Paré G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013 Apr 2;127(13):1404–12.
- 18 Shi J, Wang X, Nguyen J-H, Bleske BE, Liang Y, Liu L, et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem Pharmacol*. 2016 Nov 1;119:76–84.
- 19 Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Cappucci F, Tiscia GL, et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res*. 2016 Aug;144:1–5.
- 20 Ebner T, Wagner K, Wiene W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological

- activity. *Drug Metab Dispos.* 2010 Sep;38(9):1567–75.
- 21 Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—compared with other anticoagulants. *Thromb Res.* 2011 Jun;127(6):497–504.
- 22 Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Jan;53(1):1–16.
- 23 Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012 Feb;26(1):27–32.
- 24 Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost.* 2017 Feb;15(2):273–83.
- 25 Ašić A, Marjanović D, Mirat J, Primorac D. Pharmacogenetics of novel oral anticoagulants: a review of identified gene variants & future perspectives. *Per Med.* 2018 May 1;15(3):209–21.
- 26 Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Feb;52(2):69–82.
- 27 Xie Q, Xiang Q, Mu G, Ma L, Chen S, Zhou S, et al. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2018;24(30):3558–65.
- 28 Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, Ryzhikova K, Yudina I, Lychagin A, et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019 Oct;26(5):413–20.
- 29 Cusatis G, Sparreboom A. Pharmacogenomic importance of ABCG2. *Pharmacogenomics.* 2008 Aug;9(8):1005–9.
- 30 Cusatis G, Gregorc V, Li J, Spreafico A, Ingersoll RG, Verweij J, et al. Pharmacogenetics of ABCG2 and adverse reactions to gefitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Dec 6;98(23):1739–42.
- 31 Woodward OM, Tukaye DN, Cui J, Greenwell P, Constantoulakis LM, Parker BS, et al. Gout-causing Q141K mutation in ABCG2 leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Mar 26;110(13):5223–8.
- 32 O'connor CT, Kiernan TJ, Yan BP. The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017 Jul;13(7):725–39.
- 33 Mirzaev KB, Ivashchenko DV, Volodin IV, Grishina EA, Akmalova KA, Kachanova AA, et al. New pharmacogenetic markers of bleeding risk against the use of direct oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020 Oct 16;16(5):670-7.
- 34 Brighton T. New oral anticoagulant drugs - mechanisms of action. *Aust Prescr* 2010;33:38-41.
- 35 Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CE, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos.* 2010 Mar;38(3):448–58.
- 36 Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Oct;58(10):1265–79.
- 37 Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Tiscia GL, Santacroce R, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res.* 2016 Sep;145:24–6.
- 38 Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, Ryzhikova KA, Grishina EA, Ryabova AV, et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018;11:43–9.
- 39 Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics.* 2017 Sep;27(9):329–36.
- 40 Gulilat M, Keller D, Linton B, Pananos AD, Lizotte D, Dresser GK, et al. 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.

REFERENCES

- 1 Rot GA., Mensa GA., Dzhonson KO, Addolorato G, Ammirati E, Baddur LM i dr. Globalnoe bremya serdechno-sosudistyh zabolevanij i faktorov riska, 1990-2019 gody: Obnovlennyye dannyye issledovaniya GBD 2019. *YA Koll Kardiol.* 2020 22 dekabrya; 76(25): 2982-3021.
- 2 Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiologiya, patofiziologiya i klinicheskie iskhody. *Circ Res.* 2017 Apr 28;120(9):1501-17.
- 3 Heit JA. Venoznyj tromboembolizm: bremya zabolevanij, iskhody i faktory riska. *J Thromb Haemost.* 2005 Aug;3(8):1611-7.
- 4 Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Zaboлеваemost insultom v mire i rannyya letalnost, zaregistrirovannyye v 56 populyacionnyh issledovaniyah: sistematičeskij obzor. *Lancet Neurol.* 2009 Apr;8(4):355-69.
- 5 Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Profilaktika VTE u pacientov ortopedičeskoj hirurgii: Antitrombotičeskaya terapiya i profilaktika tromboza, 9-e izd: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-e325S.
- 6 Pedersen AB, Mehnert F, Sorensen HT, Emmeluth C, Overgaard S, Johnsen SP. Risk venoznoj tromboembolii, infarkta miokarda, insulta, krupnogo krovotoccheniya i smerti u pacientov, perenessih totalnoe endoprotezirovanie tazobedrennogo i kolennogo sustavov: 15-letnee retrospektivnoe kogortnoe issledovanie rutinnoj kliničeskoj praktiki. *Bone Joint J.* 2014 Apr;96-B(4):479-85.
- 7 Pirmohamed M. Varfarin: pochtii 60 let i vse eshche sozdaet problemy. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Nov;62(5):509-11.
- 8 Adcock DM, Gosselin R. Pryamyje oralnye antikoagulyanty (DOACs) v laboratorii: obzor 2015 goda. *Thromb Res.* 2015 Jul;136(1):7-12.
- 9 Sabatè M, Vidal X, Ballarin E, Rottenkolber M, Schmiedl S, Grave B, et al. Priverzhennost k Pryamym Peroral'nym Antikoagulyantom u pacientov s neklapannoj fibrillyacijej predserdij: Kross-nacionalnoe sravnenie v šesti evropejskih stranah (2008-2015 gg.). *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12:2116.
- 10 Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Rekomendacii po vedeniyu ostrogo infarkta miokarda u pacientov s pod'emom segmenta ST: Celevaya gruppa po lecheniyu ostrogo infarkta miokarda u pacientov s pod'emom segmenta ST Evropejskogo

- obshchestva kardiologov (ESC). Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119-77.
- 11 Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effektivnost i bezopasnost oralnyh antikoagulyantov sredi pacientov s neklapannoj fibrillyaciej predserdij. Stroke. 2018 Dec 1;49(12):2933-44.
- 12 Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran i postmarketingovye soobshcheniya o krvotecheniyah. New England Journal of Medicine. 2013 Apr 4;368(14):1272-4.
- 13 Overvad TF, Larsen TB, Albertsen IE, Rasmussen LH, Lip GYH. Balans mezhdu krvotecheniem i tromboticheskim riskom pri ispolzovanii novyh oralnyh antikoagulyantov u pacientov s fibrillyaciej predserdij. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013 Dec;11(12):1619-29.
- 14 Skripka A.I., Kogaj V.V., Listratov A.I., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. [Personalizirovannyj podhod k naznacheniyu pryamyh peroral'nyh antikoagulyantov: ot teorii k praktike]. Ter Arkh. 2019 Jul 15;91(7):111-20.
- 15 Kullell N, Karrera S, Muin'o E, Torres N, Krupinski ZH, Fernandes-Kadenas I. Farmakogeneticheskie issledovaniya s peroral'nymi antikoagulyantami. Genomnye shirokomasshtabnye associativnye issledovaniya antagonistov vitamina K i pryamyh peroral'nyh antikoagulyantov. Oncotarget. 2018 Jun 26;9(49):29238-58.
- 16 Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. Farmakokinetika, farmakodinamika i perenosimost dabigatrana eteksilata, novogo peroralnogo pryamogo ingibitora trombina, u zdorovyh muzhchin. Br J Clin Pharmacol. 2007 Sep;64(3):292-303.
- 17 Paré G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Geneticheskie determinanty urovnya dabigatrana v plazme krovi i ih svyaz s krvotecheniem. Cirkulyaciya. 2013 Apr 2;127(13):1404-12.
- 18 Shi J, Wang X, Nguyen J-H, Bleske BE, Liang Y, Liu L, et al. Na aktivaciyu dabigatrana eteksilata vliyaet geneticheskij polimorfizm CES1 G143E (rs71647871) i pol. Biochem Pharmacol. 2016 Nov 1;119:76-84.
- 19 Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Cappucci F, Tiscia GL, et al. Farmakogenetika dabigatrana eteksilata s mezhindividualnoj izmenchivost'yu. Thromb Res. 2016 Aug;144:1-5.
- 20 Ebner T, Vagner K, Venen V. Acilglyukuronid dabigatrana, osnovnoj metabolit dabigatrana u cheloveka: obrazovanie, stabilnost i farmakologicheskaya aktivnost' in vitro. Drug Metab Dispos. 2010 Sep;38(9):1567-75.
- 21 Samama MM. Mekhanizm dejstviya rivaroksabana - peroral'nogo pryamogo ingibitora faktora Xa - v sravnenii s drugimi antikoagulyantami. Thromb Res. 2011 Jun;127(6):497-504.
- 22 Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Klinicheskij farmakokineticheskij i farmakodinamicheskij profil rivaroksabana. Clin Pharmacokinet. 2014 Jan;53(1):1-16.
- 23 Krojc R. Farmakodinamicheskie i farmakokineticheskie osnovy rivaroksabana. Fundam Clin Pharmacol. 2012 Feb;26(1):27-32.
- 24 Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, et al. Mezhindividualnaya variabelnost vozdejstviya dabigatrana i rivaroksabana: vklad geneticheskikh polimorfizmov ABCB1 i vzaimodejstvie s klaritromicinom. J Thromb Haemost. 2017 Feb;15(2):273-83.
- 25 Ašić A, Marjanović D, Mirat J, Primorac D. Farmakogenetika novyh oralnyh antikoagulyantov: obzor identificirovannyh variantov genov i perspektivy na budushchee. Per Med. 2018 May 1;15(3):209-21.
- 26 Skalone F. Novye peroral'nye antikoagulyanty: sravnitel'naya farmakologiya s antagonistami vitamina K. Clin Pharmacokinet. 2013 Feb;52(2):69-82.
- 27 Xie Q, Xiang Q, Mu G, Ma L, Chen S, Zhou S, et al. Vliyanie genotipov ABCB1 na farmakokinetiku i klinicheskie rezultaty novyh peroralnyh antikoagulyantov: Sistematcheskij obzor i Meta-analiz. Karr Farm Dez. 2018;24(30):3558-65.
- 28 Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, Ryzhikova K, YUdina I, Lychagin A, i dr. Vliyanie polimorfizmov genov CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 na farmakokinetiku rivaroksabana u pacientov, perenesshih operaciyu total'nogo endoprotezirovaniya tazobedrennogo i kolennogo sustavov. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2019 Oct;26(5):413-20.
- 29 Cusatis G, Sparreboom A. Farmakogenomnoe znachenie ABCG2. Farmakogenomika. 2008 Aug;9(8):1005-9.
- 30 Cusatis G, Gregorc V, Li J, Spreafico A, Ingersoll RG, Verweij J, et al. Farmakogenetika ABCG2 i pobochnye reakcii na gefitinib. J Natl Cancer Inst. 2006 Dec 6;98(23):1739-42.
- 31 Woodward OM, Tukay DN, Cui J, Greenwell P, Constantoulakis LM, Parker BS, et al. Vzyvyayushchaya podagra mutaciya Q141K v ABCG2 privedit k nestabilnosti nukleotid-svyazyvayushchego domena i mozhet byt ispravlena s pomoshchyu malyh molekul. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 26;110(13):5223-8.
- 32 O'connor CT, Kiernan TJ, Yan BP. Geneticheskaya osnova antitrombotarnoj i antikoagulyantnoj terapii: Farmakogeneticheskij obzor novejsih antitromboticov (klopidogrel, prasugrel i tikagrelor) i antikoagulyantov (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban). Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017 Jul;13(7):725-39.
- 33 Mirzaev K.B., Ivashchenko D.V., Volodin I.V., Grishina E.A., Akmalova K.A., Kachanova A.A., i dr. Novye farmakogeneticheskie markery riska krvotechenij na fone primeneniya pryamyh peroralnyh antikoagulyantov. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2020 Oct 16;16(5):670-7.
- 34 Brajton T. Novye peroral'nye antikoagulyantnye preparaty - mekhanizmy dejstviya. Aust Prescr 2010;33:38-41.
- 35 Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CE, et al. In vitro ocenka metabolicheskogo potenciala lekarstvennogo vzaimodejstviya apiksabana s pomoshch'yu issledovaniy fenotipirovaniya, ingibirovaniya i indukcii citohroma P450. Drug Metab Dispos. 2010 Mar;38(3):448-58.
- 36 Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apiksaban: Klinicheskij farmakokineticheskij i farmakodinamicheskij obzor. Clin Pharmacokinet. 2019 Oct;58(10):1265-79.
- 37 Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Tiscia GL, Santacroce R, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulyaciya mezhindividualnoj izmenchivosti apiksabana. Tromb Rez. 2016 Sep;145:24-6.
- 38 Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., Ryzhikova K.A., Grishina E.A., Ryabova A.V., i dr. Vliyanie polimorfizmov genov ABCB1 i CYP3A5 na farmakokinetiku apiksabana u pacientov s fibrillyaciej predserdij i ostrym insultom. Pharmgenomics Pers Med. 2018;11:43-9.

39 Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, et al. Vliyanie polimorfizmov ABCB1, ABCG2 i CYP3A5 na plazmennyye koncentracii apiksabana u yaponskih pacientov s fibrillyaciej predserdij. Pharmacogenet Genomics. 2017 Sep;27(9):329-36.

40 Gulilat M, Keller D, Linton B, Pananos AD, Lizotte D, Dresser GK, et al. Lekarstvennyye vzaimodejstviya i farmakogeneticheskie faktory sposobstvuyut izmeneniyu koncentracii apiksabana u pacientov s fibrillyaciej predserdij, poluchayushchih rutinnnoe lechenie. J Thromb Thrombolysis. 2020 Feb;49(2):294-303.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Федина Людмила Владимировна - аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» Россия, Москва, fedina201368@gmail.com, + 7 909 624 51 03, ORCID: 0000-0002-6417-9535

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич - к.б.н., заведующий отделом молекулярной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Россия, Москва, abdullaevsp@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9001-1499

Мирзаев Карин Бадавиевич - к.м.н., заведующий лабораторией, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории геномных предикторов нежелательных лекарственных реакций НИЦ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Россия, Москва karin05doc@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9307-4994

Сычев Игорь Николаевич - к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва, заведующий отделения клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», sychevigor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2970-3442

Бочков Павел Олегович - к.б.н., старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Россия, Москва, ORCID: 0000-0001-8555-5969

Сычев Дмитрий Алексеевич - д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва, dmitry.alex.sychev@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4496-3680

