

© САВИНОВА А.В., ШНАЙДЕР Н.А., ПЕТРОВА М.М., БОЧАНОВА Е.Н., НАСЫРОВА Р.Ф., ШИМОХИНА Н.Ю.

УДК: 615.273.53:615.015.5:616-056

DOI: 10.20333/2500136-2020-6-26-35

Фармакокинетика и фармакогенетика эдоксабана

А.В. Савинова¹, Н.А. Шнайдер^{1,2}, М.М. Петрова², Е.Н. Бочанова², Р.Ф. Насырова^{1,3}, Н.Ю. Шимохина²

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург 19201, Российская Федерация

²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

³Казанский федеральный университет, Казань 420008, Российская Федерация

Резюме. Эдоксабан — оральные антикоагулянт нового поколения, селективный, прямой и обратимый ингибитор активированного фактора свертывания крови X (F Xa), сериновой протеазы, ответственной за образование тромбина. Эдоксабан используется для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Целью данного обзора является анализ ассоциативных исследований ОНВ генов CYP3A4/5 и ABCB1, а также поиск новых генов-кандидатов, отражающих эффективность и безопасность применения эдоксабана. Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках за последнее десятилетие в базах данных eLibrary, PubMed, Web of Science, OMIM, используя ключевые слова: «эдоксабан», «фармакокинетика», «фармакогенетика», «эффективность», «безопасность». В обзоре подробно рассмотрена фармакокинетика эдоксабана, а также фармакогенетические особенности метаболизма данного препарата. Генами-кандидатами, влияющими на концентрацию эдоксабана, являются гены, кодирующие ключевые ферменты его метаболизма: CES1, CYP3A4/5, ABCB1 и, в меньшей мере, SLCO1B1. К настоящему времени идентифицированы многочисленные ОНВ генов-кандидатов, потенциально влияющих на фармакокинетику эдоксабана, но их роль в реальной клинической практике нуждается в дальнейшем исследовании.

Ключевые слова: аписабан, фармакокинетика, фармакогенетика, эффективность, безопасность, CES1, CYP3A4/5, ABCB1, SLCO1B1.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Савинова АВ, Шнайдер НА, Петрова ММ, Бочанова ЕН, Насырова РФ, Шимохина НЮ. Фармакокинетика и фармакогенетика эдоксабана. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(6):26-35. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-26-35

Pharmacokinetics and pharmacogenetics of edoxaban

A.V. Savinova¹, M.M. Petrova², N.A. Shnyder^{1,2}, E.N. Bochanova², R.F. Nasyrova^{1,3}, Shimokhina N. Yu

¹Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg 192019, Russian Federation

²Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

³Kazan Federal University, Kazan 420008, Russian Federation

Abstract. Edoxaban is a new generation of oral anticoagulant; it is selective, direct and reversible inhibitor of activated blood coagulation factor X (F Xa), serine protease responsible for thrombin formation. Edoxaban is used to prevent stroke in non-valvular atrial fibrillation, to treat deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The purpose of the review is to analyze the associative studies of OHB of CYP3A4 / 5 and ABCB1 genes, as well as to search for new candidate genes reflecting the efficacy and safety of edoxaban. The search for full-text publications in Russian and English over the past two decades was carried out in eLibrary, PubMed, Web of Science, OMIM databases using the following keywords: edoxaban, pharmacokinetics, pharmacogenetics, efficacy, and safety. The review covers pharmacokinetics of edoxaban, as well as pharmacogenetic features of the drug metabolism in details. Candidate genes influencing concentration of edoxaban are genes encoding key enzymes of its metabolism – CES1, CYP3A4 / 5, ABCB1, and, to a lesser extent, SLCO1B1. By present day, numerous NVS of candidate genes have been identified. They potentially affect pharmacokinetics of edoxaban, but their role in real clinical practice requires further study.

Key words: apixaban, pharmacokinetics, pharmacogenetics, efficacy, safety, CES1, CYP3A4 / 5, ABCB1, SLCO1B1.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Savinova AV, Petrova MM, Shnyder NA, Bochanova EN, Nasyrova RF, Shimokhina NYu. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of edoxaban. *Siberian Medical Review.* 2020; (6):26-35. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-26-35

Введение

Антикоагулянты используются для лечения и профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [1] и профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [2]. Наиболее распространенные стандартные методы лечения включают парентеральное введение гепаринов и пероральное применение антагониста витамина К (АВК) – варфарина [3].

Антикоагулянтный эффект варфарина основан на подавлении витамин К-зависимого биосинтеза четырех факторов свертывания (протромбина и факторов VII, IX и X) в печени [4] (рис. 1). Варфарин использу-

ется для лечения ВТЭ и профилактики инсульта при ФП более 60 лет, но его терапевтическая польза имеет ряд ограничений. К ним относятся отсроченное начало действия, узкое терапевтическое окно, нуждающееся в постоянном лабораторном мониторинге международного нормализованного отношения (МНО), непредсказуемый и изменчивый фармакологический ответ, а также многочисленные взаимодействия лекарства-лекарства и продукты-лекарства [5]. Пероральные антикоагулянты (ПОАК), не являющиеся антагонистами витамина К, были разработаны для подавления отдельных факторов в каскаде свертыв-

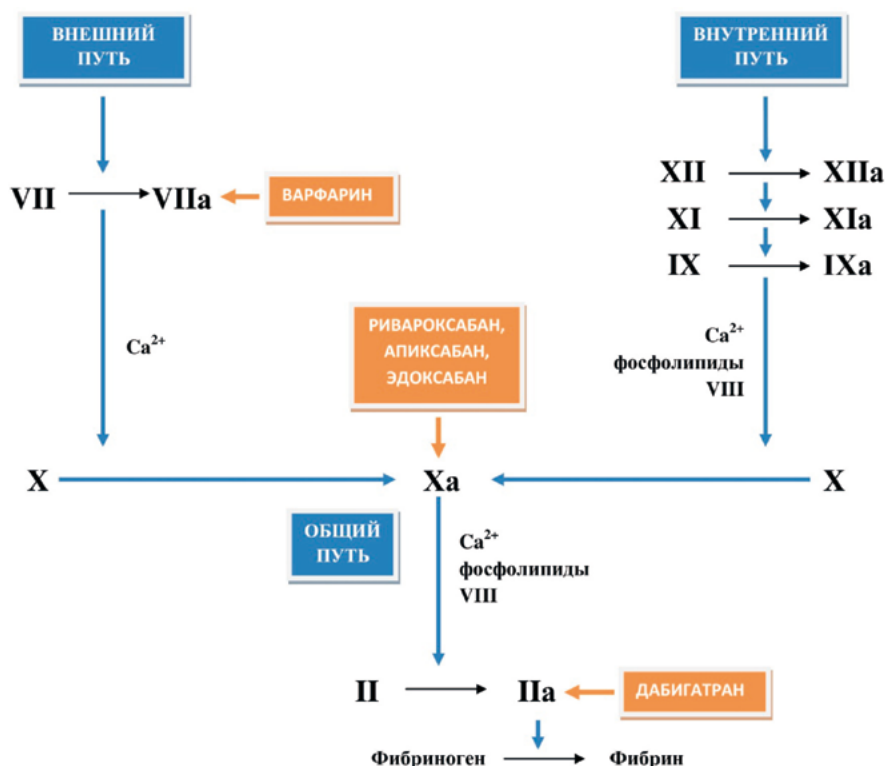


Рисунок 1. Точки приложения антикоагулянтов в цепи коагуляции [Савинова А.В., 2020].
Figure 1. Application points of anticoagulants in coagulation chain [Savinova A.V., 2020].

вания крови и обладают фармакологическими свойствами, которые преодолевают многие ограничения, связанные с применением варфарина. На данный момент на мировом рынке используется четыре ПООА: дабигатран, ривароксабан, аписабан и эдоксабан.

Эдоксабан – пероральный, селективный, прямой и обратимый ингибитор активированного фактора свертывания крови X (F Xa), сериновой протеазы, ответственной за образование тромбина [6]. Эффективность и безопасность эдоксабана оценивалась в двух крупных клинических испытаниях 3 фазы исследования для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП [7] и для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [8]. В обоих исследованиях было обнаружено, что эдоксабан не уступает по своей эффективности варфарину, однако имеет более низкий риск развития системных кровотечений. Эдоксабан 60 мг один раз в сутки был одобрен для использования по указанным выше показаниям FDA в 2015 году.

В 2015 году Еврокомиссия одобрила препарат ликсиана / lixiana (эдоксабан / edoxaban) японской фармацевтической компании Daiichi Sankyo. Лекарственное средство представляет собой пероральный ингибитор фактора Xa. Препарат может применяться для профилактики инсультов и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, если у них есть хотя бы один из следующих факторов риска: застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст старше 75 лет, сахарный диабет, предшествующие инсульт или пре-

ходящее ишемическое нарушение. Также препарат ликсиана (эдоксабан) одобрен для терапии тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, а также для профилактики их рецидивов. Кроме того, эдоксабан 30 мг одобрен в Японии для профилактики событий ВТЭ у пациентов, перенесших тотальную замену коленного сустава, полную замену тазобедренного сустава или операцию по поводу перелома бедра [9], на основании результатов исследований 3 фазы клинических испытаний в соответствующих группах пациентов [10, 11].

Европейские эксперты приняли положительное решение на основе результатов двух клинических исследований III фазы ENGAGE AF-TIMI 48 и Hokusai-VTE, в которых сравнивалось применение эдоксабана и варфарина. В испытаниях приняло участие 21 105 и 8 292 пациента соответственно. Лекарственное средство продемонстрировало статистически значимо большую эффективность в снижении риска инсульта и системной эмболии по сравнению с варфарином. У пациентов, принимавших эдоксабан, было зафиксировано значительно меньшее число кровотечений и сердечно-сосудистых событий [12].

В настоящем обзоре рассматриваются фармакокинетические и фармакогенетические свойства эдоксабана как перспективного ПООА для широкого применения в клинической практике.

Механизм действия

Эдоксабан – пероральный антикоагулянт, который ингибирует фактор Xa (F Xa). Сериновая протеаза F Xa связывает фактор свертывания крови Va на поверхности активированных тромбоцитов и образует протром-

биназный комплекс, который впоследствии превращает протромбин в тромбин [13]. FXa является первичным сайтом амплификации протромбина и, таким образом, представляет собой привлекательную мишень для лечения антикоагулянтами (рис. 1). Эдоксабан – селективный и конкурентный ингибитор FXa. Препарат связывается как со свободным FXa, так и со свободным FXa в протромбиназном комплексе, вызывая, таким образом, дозозависимое снижение образования тромбина [14]

Лекарственные формы

В настоящее время эдоксабан не зарегистрирован в Российской Федерации, но зарегистрирован и применяется для лечения пациентов как лекарственный препарат LIXIANA® в таблетках для перорального приема по 15, 30 и 60 мг в Швейцарии, Японии, Южной Корее, Тайване, Таиланде, Гонконге, Великобритании, Германии, Ирландии, Нидерландах, Италии, Испании, Австрии, Португалии и других странах Европейского союза [15].

Фармакокинетика

Фармакокинетика эдоксабана изучалась во многих исследованиях на здоровых добровольцах, при приеме внутрь разовых пероральных доз 10–180 мг. Установлено, что эдоксабан характеризуется линейным предсказуемым профилем фармакокинетики [16]. После перорального приема эдоксабан достигает пиковых значений концентрации в плазме (C_{max}) в течение 1-2 часов [17].

Период полувыведения (T_{1/2}) эдоксабана составляет примерно 10–14 ч [16]. В некоторых исследованиях сообщалось о более коротком T_{1/2} [18]; однако из-за ограниченной продолжительности выборки данные этих исследований следует интерпретировать с осторожностью. Многократное введение ЛС в суточных дозах до 120 мг приводит к минимальному накоплению (коэффициент накопления около 1,1) [16], а фармакокинетика линейна и пропорциональна дозе – аналогично фармакокинетике однократной дозы. Устойчивая концентрация достигается через 3 дня ежедневного приема. Как однократное, так и многократное введение эдоксабана приводит к C_{max} в течение 1-2 часов после приема, после чего следует двухфазное снижение концентрации препарата в плазме крови [19]. Биодоступность ЛС при пероральном введении составляет 62% [20]. Эдоксабан всасывается в основном в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, примерно 13% абсорбируется в толстом кишечнике [21]. В исследовании по оценке влияния пищи с высоким содержанием жиров на фармакокинетику однократной дозы (60 мг) эдоксабана у японских и европеоидных добровольцев мужского пола было установлено незначительное увеличение площади под фармакокинетической кривой (AUC), клинически незначимое, что позволило сделать вывод о возможности приема эдоксабана независимо от приема пищи [22].

В исследовании *in vitro* в микросомах печени человека было обнаружено пять метаболитов фазы 1 эдоксабана: М-1, М-4, М-5, М-6 и гидроксированный метаболит по N-диметилкарбамоильной группе эдоксабана (гидроксиметилэдоксабан) (М-7) [19].

Образование уникального для человека метаболита М-4 катализируется карбоксилэстеразой-1 (CES1), присутствующей в микросомах печени человека и в цитозоле. Изофермент цитохрома P450 (CYP) 3A4 опосредует образование М-5 и гидроксиметилэдоксабана в присутствии никотинамид-адениндинуклеотидфосфата (НАДФН). Предполагается, что М-8, второстепенный метаболит, возникает спонтанно (неферментативно) через посредник, гидроксиметилэдоксабан, образующийся через CYP3A4 / 5 [18].

В плазме здоровых людей обнаружены метаболиты 1 фазы метаболизма эдоксабана (М-1, М-2, М-4, М-5, М-6 и М-8) и 2 фазы (глюкуронизации) (М-3) (рис. 2). Уникальный для человека метаболит М-4 является основным метаболитом, но присутствует менее чем в 10% от общего количества эдоксабана у здоровых взрослых.

Вторая фаза метаболизма эдоксабана опосредуется глюкуронизацией с образованием метаболита N-глюкуронида (М-3). Этот метаболит не был определен количественно. Три метаболита (М-4, М-6 и М-8) обладают антикоагулянтной активностью со значениями полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC₅₀) для анти-FXa 1,8 нМ (М-4), 6,9 нМ (М-6) и 2,7 нМ (М-8). Значение IC₅₀ эдоксабана для анти-FXa составляет 3 нМ [23]. Однако из-за его низкого содержания и высокого связывания с белками (80%) ожидается, что самый распространенный метаболит М-4 не будет вносить значительный вклад в общую фармакологическую активность эдоксабана у пациентов, по крайней мере, с умеренным снижением почечной функции [24]. Другие метаболиты присутствуют в еще меньшем количестве и в отсутствие индукторов цитохрома P450 печени не вносят значительного вклада в общую антикоагулянтную активность. Ни один из метаболических путей по отдельности не вносит более 10% в общий клиренс ЛС [18].

Эдоксабан является субстратом Р-гликопротеина (Р-gp) и не является субстратом для других переносчиков, таких как анион-транспортный полипептид (OATPs), 1B1 или переносчики органических катионов (OATs) 2 [25]. Исследовательские фармакогенетические анализы демонстрируют отсутствие влияния АТФ-связывающего белка, подсемейство В, генотип члена 1 (С3435Т) на фармакокинетику эдоксабана.

Эдоксабан оказывает минимальное ингибирующее действие на цитохром P450 печени (IC₅₀ ≥100 мкМ), демонстрирует слабый ингибирующий эффект на Р-gp, OATP1B1 и OATP1B3 (IC₅₀ ≥50 мкМ) и минимальный эффект на другие переносчики ЛС (OAT1, OAT3, OCT1 и OCT2; IC₅₀ ≥100 мкМ) [25]. В гепатоцитах человека эдоксабан и его метаболиты М-4 и М-1 не индуцируют экспрессию генов CYP1A2, CYP3A4 или белка 1 множественной лекарственной устойчивости (MDR1; Р-gp). Таким образом, в клинических концентрациях эдоксабан вряд ли повлияет на фармакокинетику других ЛС, которые являются субстратами изоферментов цитохрома P450 печени или зависят от белков-переносчиков, таких как Р-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 или OCT2. Общее связывание эдоксаба-

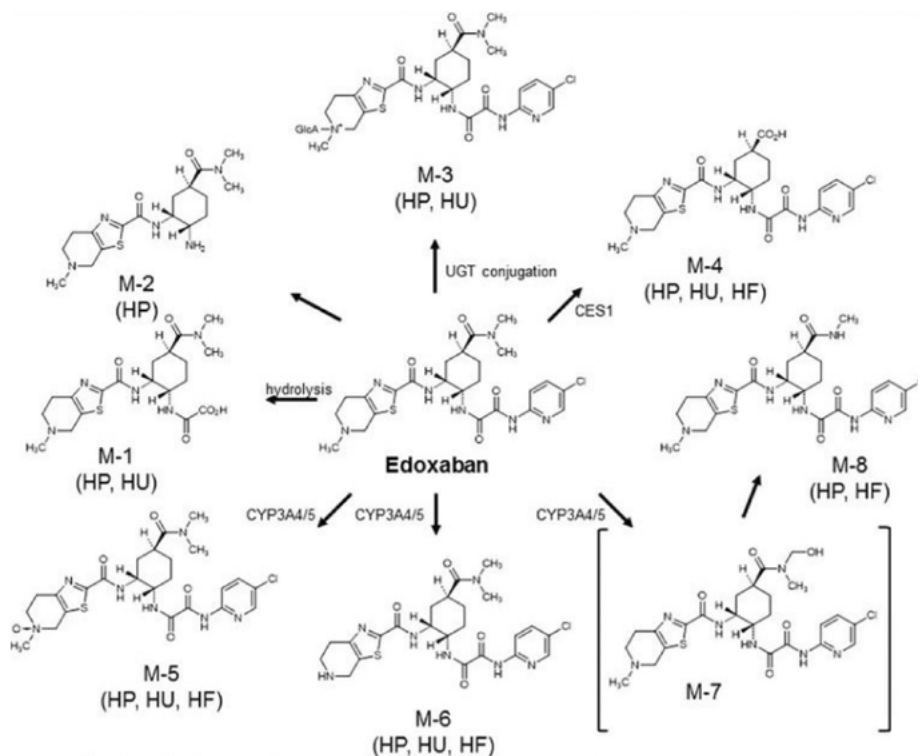


Рисунок 2. Предполагаемый метаболизм эдоксабана [18]. Карбоксилэстераза-1 (CES1); изофермент 3A4 / 5 цитохрома P450 (CYP3A4 / 5); человеческие фекалии (HF); человеческая плазма (HP); человеческая моча (HU); метаболит (M); 5'-дифосфоглюкурозилтрансфераза мочи (UGT).

Figure 2. Supposed metabolism of edoxaban [18]. Carboxyl esterase-1 (CES1); isoenzyme 3A4 / 5 of cytochrome P450 (CYP3A4 / 5); human feces (HF); human plasma (HP); human urine (HU); metabolite (M); Urine 5'-urine diphosphoglucuronosyltransferase (UGT).

на с белками плазмы *in vitro* при концентрациях 0,2–5 мкг/мл составляет около 55%, тогда как уникальный для человека метаболит М-4 примерно на 80% связывается с белками плазмы в диапазоне концентраций 0,2–2 мкг / мл. мл [11 , 17]. Эдоксабан почти одинаково распределяется в крови (46%) и плазме [23].

Эдоксабан, в основном, выводится в неизменном виде с мочой и через секрецию желчевыводящих путей с фекалиями [18] (рис. 3). Почечный клиренс неизменного ЛС составляет приблизительно 50% от общего клиренса, а остальные 50% непеченочного клиренса происходят за счет метаболизма и секреции желчных путей. У здоровых субъектов, которым вводили 60 мг эдоксабана, меченного радиоактивным изотопом, 62% и 35% общей радиоактивной дозы было обнаружено в фекалиях и моче соответственно. В частности, неизменный эдоксабан составлял 49% и 24% от общей введенной радиоактивной дозы, обнаруженной в фекалиях и моче соответственно. Уникальный для человека метаболит М-4 был обнаружен в небольших количествах как в моче, так и в фекалиях, но не был определен количественно. Количество метаболитов М-1, М-6 и М-8 в фекалиях и моче колебалось от неопределяемого количества до 1,66% и до 1,85% от общей радиоактивности, соответственно [18].

Период полувыведения эдоксабана при пероральном приеме (10–14 ч) предполагает распределение и перераспределение, приводящее к более высокому

объему распределения в терминальной фазе, возможно, за счет энтерогепатической рециркуляции [26].

У пациентов с почечной недостаточностью общее воздействие метаболитов М-1, М-4 и М-6 увеличивается с увеличением степени почечной недостаточности. По сравнению с субъектами с нормальной функцией почек, общее воздействие метаболитов эдоксабана при легкой, средней и тяжелой почечной недостаточности выше: воздействие М-1 в 1,52, 2,94 и 5,39 раза соответственно; воздействие М-4 в 2,25, 3,74 и 3,91 раза выше соответственно; подверженность воздействию М-6 в 1,65, 2,85 и 2,52 раза выше, соответственно. Относительное количество метаболитов в отношении эдоксабана увеличивается с увеличением степени почечной недостаточности [27].

Нарушение функции печени может повлиять на метаболизм и терапевтический эффект эдоксабана, а также на свертываемость крови. Влияние функции печени на фармакокинетику однократной дозы оценивалось у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью и у здоровых людей из контрольной группы [28]. Нарушение функции печени не оказало значительного влияния на пиковую или общую концентрацию эдоксабана в крови у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени, что согласуется с ограниченной ролью метаболизма в печени в общем клиренсе эдоксабана.

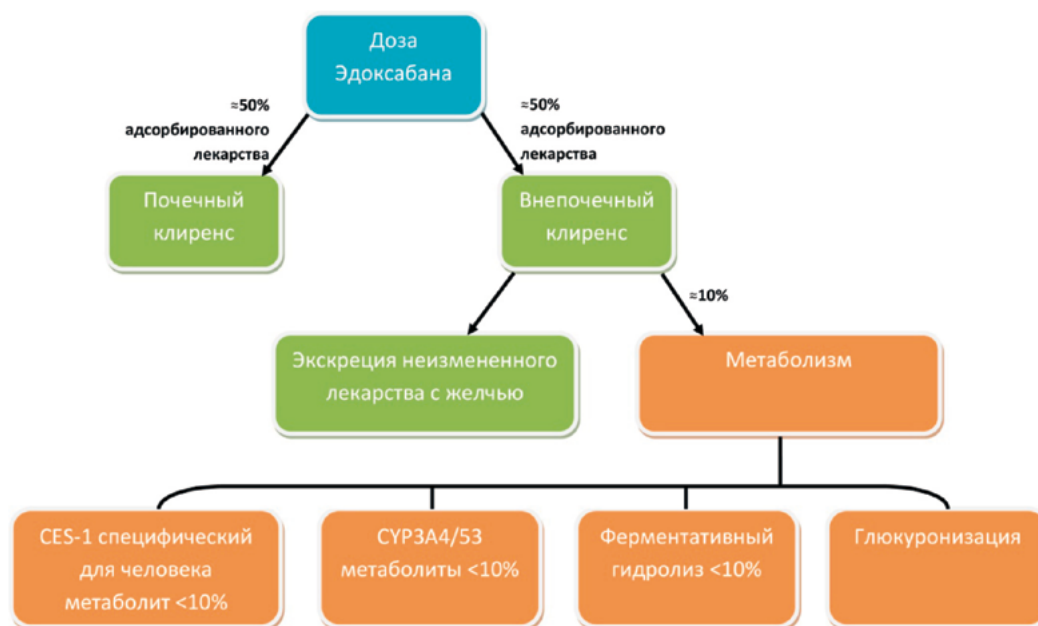


Рисунок 3. Схема путей выведения эдоксабана у взрослых [Савинова А.В., Шнайдер Н.А.]. Карбоксилэстераза-1 (CES1); изофермент 3A4/5 цитохрома P450 (CYP3A4/5).

Figure 3. Scheme of edoxaban excretion in adults [Savinova AV, Schneider NA]. Carboxyl esterase-1 (CES1); isoenzyme 3A4 / 5 of cytochrome P450 (CYP3A4 / 5).

Как описано ранее, эдоксабан метаболизируется с участием ферментов CES1 (<10%), CYP3A4 (<10%) и посредством глюкуронизации; но метаболизм является второстепенным путем выведения эдоксабана у пациентов с нормальной функцией почек. Следовательно, ингибиторы или индукторы этих ферментов вряд ли будут иметь клинически значимое взаимодействие с эдоксабаном. Тем не менее, исследования лекарственного взаимодействия были выполнены для изучения влияния ингибиторов CYP3A4 на фармакокинетику эдоксабана. Кроме того, оценивались эффекты других ЛС, которые можно было назначать одновременно с эдоксабаном. Поскольку эдоксабан является субстратом переносчика оттока P-гр, было проведено несколько исследований взаимодействия ЛС с ингибиторами, субстратами и индукторами P-гр. Эффект от сопутствующего применения ингибиторов P-гр заключался в увеличении воздействия эдоксабана [максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства в плазме (C_{max}) и площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC)], но увеличение было менее чем в 2 раза. ЛС, которые являются ингибиторами P-гр и сильными ингибиторами CYP3A4 / 5 (например, кетоконазол, эритромицин), не приводят к большему увеличению воздействия, чем ЛС, которые являются умеренными ингибиторами P-гр (например, верапамил) или мягкими ингибиторами (например, циклоспорин) CYP3A4 / 5, тем самым подтверждая тот факт, что метаболизм CYP3A4 / 5 не является основным путем выведения эдоксабана [29, 30].

Другие маркеры коагуляции, на которые влияет эдоксабан, включают протромбиновый индекс

(ПТИ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), базовые показатели коагулограммы, оценивающие эффективность внутреннего пути свертывания крови у здоровых субъектов, получавших эдоксабан 60 мг в день в течение 4-х дней, ПТИ и АЧТВ достигли пика в течение 2 ч и вернулись к уровням, близким к исходному, в течение 24 ч, как после приема однократной дозы, так и после последовательного приема нескольких доз в течение 4 дней [31]. Однако скромные масштабы изменений и вариабельности не делают ни один из этих тестов идеальным для рутинной и последовательной клинической оценки эффектов ЛС.

Лекарственное взаимодействие

P-гликопротеин (P-гр) является переносчиком, в первую очередь экспрессирующимся в апикальной мембране эпителия тонкой кишки, гепатоцитах, проксимальных канальцах почек и других участках. Обладая широкой субстратной специфичностью и высокой транспортной способностью, P-гр может ограничивать системное воздействие различных ксенобиотиков за счет уменьшения кишечной абсорбции и увеличения почечной и желчной экскреции [32, 33]. Сильные ингибиторы P-гр могут увеличивать системную абсорбцию и уменьшать выведение субстратов P-гр, что приводит к увеличению воздействия лекарственных средств. Результаты исследований переносчиков с использованием клеток Caco-2 и мышей дикого типа в сравнении с мышами с нокаутом P-гр показывают, что эдоксабан является субстратом для P-гр, но не для других обычно тестируемых переносчиков захвата (например, переносчика органических анионов 1) [34]. Моделирование и имитационный анализ, в кото-

ром участвовали пациенты с ФП из исследования по подбору доз фазы 2, продемонстрировали, что одновременное применение эдоксабана и сильных ингибиторов Р-гр увеличивает экспозицию эдоксабана и риск кровотечения [35]. Следовательно, важно оценить влияние ингибирования Р-гр на фармакокинетику эдоксабана ЛС, которые обычно назначаются одновременно пациентам с ФП [36]. Так, одновременный прием кетоконазола (ингибитор Р-гр; сильный ингибитор CYP3A4) увеличивал пик однократной дозы и общее воздействие эдоксабана на 89% и 87% соответственно [37]. Совместное введение перорального хинидина (ингибитор транспортеров Р-гр и OAT2; сильный ингибитор CYP2D6) увеличивало пик однократной дозы и 24-часовую экспозицию перорального эдоксабана на 85% и 77% соответственно [38]. Одновременный прием верапамила с замедленным высвобождением (ингибитор Р-гр (основной эффект); умеренный ингибитор CYP3A4) увеличивал пиковую и 24-часовую экспозицию однократных доз эдоксабана на 53% [38]. Совместное введение эритромицина (ингибитор Р-гр; умеренный ингибитор CYP3A4) увеличивало пиковую и общую экспозицию однократных доз эдоксабана на 68% и 85% соответственно [19]. Одновременное введение циклоспорина (ингибитор Р-гр, OATP1B1 и BCRP; слабый ингибитор CYP3A4) увеличивало как пиковую, так и общую экспозицию однократных доз эдоксабана на 74% и 73% соответственно [37]. Совместное введение дронедарона (ингибитор Р-гр) увеличивало пиковую и общую экспозицию однократных доз эдоксабана на 46% и 85% соответственно [38].

Назначение амиодарона (ингибитор Р-гр; умеренный ингибитор CYP2C9, слабый ингибитор CYP2D6) пациентам, получающим эдоксабан, в течение 3-х дней приема один раз в сутки увеличивало пиковую и общую экспозицию однократных доз эдоксабана на 66% и 40% соответственно [38]. Это важно помнить, поскольку амиодарон имеет длительный период полувыведения, достигающий в среднем 58 дней (от 15 до 142 дней) [39].

Рифампицин, индуктор Р-гр (сильный индуктор CYP3A4; умеренный индуктор CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19; ингибитор Р-гр, OATP1B1, OATP1B3) после 7 дней приема доз уменьшал общее воздействие эдоксабана примерно на 34%, без влияния на его пиковую экспозицию [40].

Совместное введение дигоксина (субстрат Р-гр) увеличивало C_{max} эдоксабана на 16% без значительного влияния на общее воздействие или почечный клиренс в стабильном состоянии [38].

В то же время, аторвастатин (субстрат OATP1B1 и OATP1B3; слабый ингибитор CYP3A4) при совместном приеме с эдоксабаном не влияет на пиковую или общую экспозицию эдоксабана [38]. Совместное введение напроксена и эдоксабана также не оказало влияния на пиковую и общую экспозицию эдоксабана [41], но приводило к увеличению продолжительности кровотечения по сравнению с каждым ЛС, вводимым отдельно. Совместное введение напроксена увеличи-

вало скорректированное до исходного уровня соотношение времени кровотечения на 72% на 2-й день по сравнению с одним эдоксабаном (90% ДИ: 139,3 – 213,3). Напротив, одновременный прием эдоксабана с напроксеном увеличивал эквивалентное время кровотечения на 22% по сравнению с одним напроксеном (90% ДИ: 98,1 – 151,0) [41]. Напроксен снижал скорректированный на исходный уровень коэффициент агрегации тромбоцитов на 2-й день совместного приема приема на 69,89% (90% ДИ: 68,20 – 71,62), в то время как сам эдоксабан не влиял на агрегацию тромбоцитов.

Одновременное введение высоких доз аспирина (325 мг) увеличивало стационарный пик и общую экспозицию эдоксабана на 34% и 30%, соответственно, и снижало почечный клиренс на 17%, возможно, из-за угнетение активной почечной секреции. Совместное введение низких доз аспирина (100 мг) не повлияло на пиковую или общую экспозицию эдоксабана ни после приема однократной дозы, ни при стабильном применении (90% ДИ: 80 – 125%). Совместное введение эдоксабана и аспирина в низких (100 мг) или высоких (325 мг) дозах приводило к аддитивному эффекту в отношении увеличения времени кровотечения. На антикоагулянтные эффекты эдоксабана не повлияло одновременное введение аспирина. Совместное введение низких доз аспирина (100 мг) не оказало значительного влияния на протромбиновое время (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) или внутреннюю активность FXa [41].

Эноксапарин не влиял на пиковую и общую экспозицию эдоксабана при одновременном дозировании или с интервалом 12 ч. Совместное введение эдоксабана в дозе 60 мг и эноксапарина подкожно в дозе 1 мг/кг привело к усилению влияния на параметры анализа образования тромбина по сравнению с любым из ЛС, вводимых отдельно. Эффект, как правило, не был аддитивным, за исключением времени задержки образования тромбина и времени до пика. Эффект на анти-FXa при одновременном применении обоих ЛС оказался аддитивным [42].

В исследовании на здоровых добровольцах введение эдоксабана через 2 часа после приема эзомепразола не показало достоверного влияния на C_{max}, хотя в отдельных случаях пиковая концентрация эдоксабана снижалась примерно на 33% [43]. Следует отметить, что растворимость эдоксабана зависит от pH; следовательно, у пациентов с ахлоргидрией или другими состояниями или одновременным приемом ЛС, которые повышают pH желудка выше 6, скорость растворимости и растворения эдоксабана может снижаться, что влияет на общую абсорбцию эдоксабана.

Фармакогенетика

Генами-кандидатами, влияющими на концентрацию эдоксабана, являются гены, кодирующие ключевые ферменты его метаболизма: *CES1*, *CYP3A4/5*, *ABCB1* [44] и, в меньшей мере, *SLCO1B1* [45].

Эдоксабан и его активный метаболит М4 являются субстратами Р-gp, кодируемого геном *ABCB1* (*MDR1*) и белка-переносчика органических анионов *OATP1B1*, кодируемого геном *SLCO1B1*. В фармакогеномном анализе были объединены данные о генотипе и концентрации-времени у 458 здоровых добровольцев в 14 завершённых исследованиях фазы 1, чтобы изучить влияние на параметры фармакокинетики эдоксабана аллельных вариантов *ABCB1* (rs1045642: C3435T) и *SLCO1B1* (rs4149056: T521C). Хотя некоторые фармакологические ингибиторы Р-gp и *OATP1B1* увеличивали экспозицию эдоксабана, ни ОНВ C3435T (rs1045642) гена *ABCB1*, ни ОНВ T521C (rs4149056) гена *SLCO1B1* не влияли на фармакокинетику эдоксабана, хотя небольшое повышение экспозиции М4 наблюдалось у носителей минорной аллели *C* SLCO1B1* [45].

Только ограниченное количество эдоксабана метаболизируется изоферментами цитохрома Р450 печени (менее 4%) [46]. Метаболиты М4 и М1 образуются при гидролизе эдоксабана с участием фермента *CES1*, кодируемого геном *CES1*, в то время как М6 образуется посредством метаболизма с участием изофермента *CYP3A4/5*, кодируемого геном *CYP3A5* [18]. Анализ геномных ассоциаций показал, что ряд ОНВ гена *CES1* влияют на плазменные уровни дабигатрана [47], хотя на данный момент не найдено исследований влияния носительства изученных ОНВ гена *CES1* на фармакокинетику эдоксабана, хотя, в целом, это может являться перспективным в отношении персонализированного подбора ПОАК. Вероятно, высок риск развития эдоксабан-индуцированных нежелательных реакций за счет замедления метаболизма препарата в печени при комбинации с ЛС-ингибиторами изофермента *CYP3A5* у гомозиготных носителей нефункциональных аллелей *CYP3A5*2* (rs28365083), *CYP3A5*3* (rs776746), *CYP3A5*6* (rs10264272), *CYP3A5*7* (rs41303343), *CYP3A5*8* (rs55817950), *CYP3A5*9* (rs28383479), *CYP3A5*10* или *CYP3A5*3K* (rs41279854), *CYP3A5*11* (rs72552791), *CYP3A5*3D* (rs56244447), *CYP3A5*3F* (rs28365085), *CYP3A5_3705C>T*(H30Y) (rs28383468), *CYP3A5_7298C>A*(S100Y) (rs41279857).

Наиболее распространенным является нефункциональная аллель *CYP3A5*3* (rs776746). С точки зрения фенотипов, индивидуумы являются "экспрессорами" *CYP3A5*, если они несут по крайней мере одну аллель *CYP3A5*1*, и "неэкспрессорами", если нет. Следует обратить внимание на то, что частоты ОНВ гена *CYP3A5* значительно различаются в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Например, большинство европейцев не являются экспрессорами, в то время как многие лица африканского происхождения являются экспрессорами *CYP3A5* [48]. Более высокие концентрации активного компонента ЛС, метаболизирующихся с участием изофермента *CYP3A5*, в плазме крови выше у неэкспрессоров *CYP3A5* по сравнению с экспрессорами [49]. Таким образом, у пациентов, относящихся к группе неэкспрессоров *CYP3A5* (гомозиготных носителей выше указанных нефункциональных аллелей), дозирование

эдоксабана должно быть осторожным и требует мониторинга риска кровотечений, а одновременный прием эдоксабана с другими ЛС, метаболизирующимися с участием изофермента *CYP3A5*, у неэкспрессоров следует избегать, включая антипсихотики (оланзапин), антиэстрогены (тамоксифен), противоопухолевые ЛС (иринотекан, доцетаксел, винкристин), противомаларийные ЛС (мефлохин, артемизинин, люмефантрин), иммуномодуляторы (такролимус, циклоспорин), антигистаминные ЛС (хлорфенирамин, терфенадин, астемизол), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные средства (нифедипин, амлодипин, фелодипин, верапамил), противовирусные препараты (индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (аторвастатин, церивастатин, ловастатин) антибиотики (klarитромицин) и стероиды (тестостерон, эстрадиол, прогестерон и андростендион) [50].

Будущие цели для фармако (эпи) геномного анализа ПОАК могут быть основаны на гипотезах. Что касается сертификатов подлинности, твердые гипотезы, основанные на эпигенетике, могут быть сделаны на основе опубликованных данных. Анализ *in silico* предоставил информацию о потенциальной ассоциации фактора транскрипции GATA-4 с экспрессией гена *CYP2C9* [51]. Эта GATA-опосредованная регуляция *CYP2C9* может быть в некоторой степени ответственна за индивидуальную вариабельность ферментативной активности *CYP2C9* у лиц, несущих генотип *CYP2C9* дикого типа. Кроме того, субъединица медиатора MED25 была предложена в качестве центрального регулирующего фактора экспрессии *CYP2C9* посредством путей ацетилирования гистонов и ремоделирования хроматина [52]. miRNAs, которые связаны с регуляцией *CYP2C9*, также являются привлекательными кандидатами для фармакоэпигеномного анализа COA: miR130b подавляет активность фермента *CYP2C9* по крайней мере на 30% [53], тогда как hsa-miR128-3p подавляет экспрессию *CYP2C9* в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека [54]. Эти результаты могут быть распространены на эффективность ПОАК и вариабельность дозирования. Для ПОАК гены, участвующие в их фармакокинетике и фармакодинамике, являются привлекательными кандидатами. Кроме того, эпигенетические модификации, связанные с ответом на лечение ФП методом абляции [55–57], также могут быть связаны с ответом на ПОАК. Сходным образом, для ВТЭ, miRNAs, участвующие в патогенезе ВТЭ или связанные с риском рецидива ВТЭ, потенциально могут мешать ответу ПОАК [58].

Заключение

Эдоксабан как высокоселективный, конкурентный, зависимый от концентрации ингибитор FXa демонстрирует быстрое достижение *C_{max}* и пиковых анти-FXa эффектов. Он имеет высокую биодоступность при пероральном приеме, а механизмы его выведения почти в равной степени включают как почечные, так и внепочечные пути. ЛС, являющиеся ингибиторами белка-переносчика Р-gp, увеличивают общее воздействие менее чем в 2 раза, в то время как

ингибирование изофермента CYP3A4 вызывает минимальное дополнительное изменение воздействия. Прием пищи с эдоксабаном не влияет на общую экспозицию. Функция почек влияет на воздействие эдоксабана, но зависимости от возраста, пола и расы нет. Хотя у эдоксабана есть активные метаболиты, но из-за их небольшого количества они вряд ли будут вносить значительный вклад в антикоагулянтную активность у большинства пациентов.

Фармакогенетика эдоксабана недостаточно изучена, однако исследования эффективности и безопасности препарата нуждаются в продолжении, поскольку в настоящее время убедительно показано увеличение риска кровотечения при его одновременном назначении с рядом ЛС, являющихся ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, фермента CES1 и белка — переносчика P-гр.

Литература / References

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e419S-e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301. Erratum in: *Chest*. 2012 Dec;142(6):1698-1704
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2012; 33(21):2719-47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253
4. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6):160-198. DOI: 10.1378/chest.08-0670
5. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Annals of Internal Medicine*. 1994;121(9):676-83. DOI: 10.7326/0003-4819-121-9-199411010-00009
6. Furugohri T, Isobe K, Honda Y, Kamisato-Matsumoto C, Sugiyama N, Nagahara T, Morishima Y, Shibano T. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(9):1542-9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03064.x
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093-104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907

8. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwöcho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(15):1406-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1306638
9. Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Tachibana S. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thrombosis Journal*. 2015;(13):27. DOI: 10.1186/s12959-015-0057-x
10. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Kimura T, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. *The Journal of Arthroplasty*. 2014;29(12):2439-46. DOI: 10.1016/j.arth.2014.05.029
11. Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Kiyuchi Y, Abe K, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery. *Thrombosis Research*. 2014;133(6):1016-22. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.03.009
12. В Европе получил одобрение препарат Ликсиана (эдоксабан) компании Daiichi Sankyo. Центр Фармакоэкономических Исследований. Ссылка актина на 25.10.2020. [V Европе poluchil odobrenie preparat Liksiana (edoksaban) kompanii Daiichi Sankyo. Center for Pharmacoeconomics Research. Accessed October 25, 2020. (In Russian)] <https://www.health-economics.ru/news/item/v-evrope-poluchil-odobrenie-preparat-likhsiana-edoksaban-kompanii-daiichi-sankyo>
13. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annual Review of Medicine*. 2011;(62):41-57. DOI: 10.1146/annurev-med-062209-095159
14. Samama MM, Mendell J, Guinet C, Le Flem L, Kunitada S. In vitro study of the anticoagulant effects of edoxaban and its effect on thrombin generation in comparison to fondaparinux. *Thrombosis Research*. 2012;129(4):e77-82. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.07.026
15. «Сервье» будет производить в России пероральный антикоагулянт Эдоксабан. Новости GMP. Ссылка активна на 20.10.2020. [«Serv'e» budet proizvodit' v Rossii peroral'nyy antikoagulyant Edoksaban. GMP news. Accessed October 20, 2020. (In Russian)] <https://gmpnews.ru/2017/04/serve-budet-proizvodit-v-rossii-peroralnyj-antikoagulyant-edoksaban>
16. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;50(7):743-53. DOI: 10.1177/0091270009351883
17. Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and Safety of the Factor Xa Inhibitor Edoxaban and the Effects of Quinidine in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2013;2(4):358-66. DOI: 10.1002/cpdd.53
18. Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, He L, Lowrie C, Mendell J. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug Metabolism and Disposition*. 2012;40(12):2250-5. DOI: 10.1124/dmd.112.046888
19. Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clinical Pharmacokinetics*. 2016;55(6):641-55. DOI: 10.1007/s40262-015-0342-7

20. Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and Safety of the Factor Xa Inhibitor Edoxaban and the Effects of Quinidine in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2013;2(4):358-66. DOI: 10.1002/cpdd.53
21. Parasrampur DA, Kanamaru T, Connor A, Wilding I, Ogata K, Shimoto Y, Kunitada S. Evaluation of regional gastrointestinal absorption of edoxaban using the enteric capsule. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55(11):1286-92. DOI: 10.1002/jcph.540
22. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;51(5):687-94. DOI: 10.1177/0091270010370974
23. Daiichi Sankyo, Inc. Savaysa (edoxaban tosylate): FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee briefing document. NDA 206316. Accessed October 20, 2020. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm420703.htm>
24. Jönsson S, Simonsson US, Miller R, Karlsson MO. Population pharmacokinetics of edoxaban and its main metabolite in a dedicated renal impairment study. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55(11):1268-79. DOI: 10.1002/jcph.541
25. Mikkaichi T, Yoshigae Y, Masumoto H, Imaoka T, Rozehnal V, Fischer T, Okudaira N, Izumi T. Edoxaban transport via P-glycoprotein is a key factor for the drug's disposition. *Drug Metabolism and Disposition*. 2014;42(4):520-8. DOI: 10.1124/dmd.113.054866
26. Daiichi Sankyo's once-daily Lixiana® (edoxaban) approved for the prevention of stroke and systemic embolism in non-valvular atrial fibrillation and for the treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism in Switzerland [press release]. Accessed October 20, 2020. http://media.investors/media_relations/press_releases/detail/006269.html
27. Niebecker R, Jönsson S, Karlsson MO, Miller R, Nyberg J, Krekels EH, Simonsson US. Population pharmacokinetics of edoxaban in patients with symptomatic deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism--the Hokusai-VTE phase 3 study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;80(6):1374-87. DOI: 10.1111/bcp.12727
28. Mendell J, Johnson L, Chen S. An open-label, phase 1 study to evaluate the effects of hepatic impairment on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55(12):1395-405. DOI: 10.1002/jcph.550
29. FDA Center for Drug Evaluation Research. FDA draft guidance for industry: drug interaction studies—study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Accessed October 20, 2020. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm292362.pdf>
30. Flockhart D.A. Drug interactions: cytochrome P450 drug interaction table. Indiana University School of Medicine. Accessed October 20, 2020. https://static.medicine.iupui.edu/divisions/clin-pharm/content/p450_Table_Oct_11_2009.pdf
31. Parasrampur DA, Weilert D, Maa J-F, Dishy V, Kochan J, Shi M. Switching from dabigatran or rivaroxaban to edoxaban: a biomarker assessment in healthy subjects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014; 12 (1): 1–106.
32. International Transporter Consortium, Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, Dahlin A, Evers R, Fischer V, Hillgren KM, Hoffmaster KA, Ishikawa T, Keppler D, Kim RB, Lee CA, Niemi M, Polli JW, Sugiyama Y, Swaan PW, Ware JA, Wright SH, Yee SW, Zamek-Gliszczynski MJ, Zhang L. Membrane transporters in drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9(3):215-36. DOI: 10.1038/nrd3028
33. Schinkel AH. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1999;36(2-3):179-194. DOI: 10.1016/s0169-409x(98)00085-4
34. Mikkaichi T, Yoshigae Y, Masumoto H, Imaoka T, Rozehnal V, Fischer T. Edoxaban transport via P-glycoprotein is a key factor for the drug disposition. Presented at the 18th North American Regional ISSX Meeting. Accessed October 20, 2020. http://c.ymcdn.com/sites/issx.site-ym.com/resource/resmgr/18th_NA_Meeting/Dallas_Online_Abstracts_Book.pdf
35. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, Green M, Carrothers TJ, Song S, Patel I, Bocanegra TS, Antman EM, Giugliano RP, Kunitada S, Dornseif B, Shi M, Tachibana M, Zhou S, Rohatagi S. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;107(5):925-36. DOI: 10.1160/TH11-08-0566
36. Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, Wu X, Reyner EL, Zegarac EA, Randinitis EJ, Whitfield L. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2000;40(1):91-8. DOI: 10.1177/00912700022008612
37. Parasrampur DA, Mendell J, Shi M, Matsushima N, Zahir H, Truitt K. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;82(6):1591-1600. DOI: 10.1111/bcp.13092
38. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, Zhang G, Shi M. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2013;13(5):331-42. DOI: 10.1007/s40256-013-0029-0
39. Cordarone® (amiodarone HCl) tablets: full prescribing information. Wyeth Pharmaceuticals Inc., a subsidiary of Pfizer Inc.; Philadelphia. Accessed October 20, 2020. <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=93>
40. Mendell J, Chen S, He L, Desai M, Parasrampur DA. The effect of rifampin on the pharmacokinetics of edoxaban in healthy adults. *Clinical Drug Investigation*. 2015;35(7):447-53. DOI: 10.1007/s40261-015-0298-2
41. Mendell J, Lee F, Chen S, Worland V, Shi M, Samama MM. The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2013;62(2):212-21. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3182970991
42. Zahir H, Matsushima N, Halim AB, He L, Zhang G, Lee F, Worland V, Mendell J. Edoxaban administration following enoxaparin: a pharmacodynamic, pharmacokinetic, and tolerability assessment in human subjects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;108(1):166-75. DOI: 10.1160/TH11-09-0676
43. Savaysa™ (edoxaban) tablets for oral use: full prescribing information. Accessed October 20, 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf
44. 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 Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2017;13(7):725-739. DOI: 10.1080/17425255.2017.1338274

45. Vandell AG, Lee J, Shi M, Rubets I, Brown KS, Walker JR. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure. *The Pharmacogenomics Journal*. 2018;18(1):153-159. DOI: 10.1038/tj.2016.82

46. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs*. 2014; 74(11):1209-31. DOI: 10.1007/s40265-014-0261-1

47. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clinical Pharmacokinetics*. 2008; 47(5):285-95. DOI: 10.2165/00003088-200847050-00001

48. CYP3A5. Accessed October 20, 2020. <https://www.snpedia.com/index.php/CYP3A5>

49. Kang RH, Jung SM, Kim KA, Lee DK, Cho HK, Jung BJ, Kim YK, Kim SH, Han C, Lee MS, Park JY. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009;29(3):272-7. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181a289e0

50. Umamaheswaran G, Kumar DK, Adithan C. Distribution of genetic polymorphisms of genes encoding drug metabolizing enzymes & drug transporters - a review with Indian perspective. *Indian Journal of Medical Research*. 2014;139(1):27-65.

51. Mwinyi J, Nekvindová J, Cavaco I, Hofmann Y, Pedersen RS, Landman E, Mkrtchian S, Ingelman-Sundberg M. New insights into the regulation of CYP2C9 gene expression: the role of the transcription factor GATA-4. *Drug Metabolism and Disposition*. 2010;38(3):415-21. DOI: 10.1124/dmd.109.029405

52. Englert NA, Luo G, Goldstein JA, Surapreddi S. Epigenetic modification of histone 3 lysine 27: mediator subunit MED25 is required for the dissociation of polycomb repressive complex 2 from the promoter of cytochrome P450 2C9. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(4):2264-78. DOI: 10.1074/jbc.M114.579474

53. Rieger JK, Reutter S, Hofmann U, Schwab M, Zanger UM. Inflammation-associated microRNA-130b down-regulates cytochrome P450 activities and directly targets CYP2C9. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015;43(6):884-8. DOI: 10.1124/dmd.114.062844

54. Yu D, Green B, Marrone A, Guo Y, Kadlubar S, Lin D, Fuscoe J, Pogribny I, Ning B. Suppression of CYP2C9 by microRNA hsa-miR-128-3p in human liver cells and association with hepatocellular carcinoma. *Scientific Reports*. 2015;(5):8534. DOI: 10.1038/srep08534

55. Liu T, Zhong S, Rao F, Xue Y, Qi Z, Wu S. Catheter ablation restores decreased plasma miR-409-3p and miR-432 in atrial fibrillation patients. *Europace*. 2016;18(1):92-9. DOI: 10.1093/europace/euu366

56. Galenko O, Jacobs V, Knight S, Taylor M, Cutler MJ, Muhlestein JB, Carlquist JL, Knowlton KU, Jared Bunch T. The role of microRNAs in the development, regulation, and treatment of atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2019;55(3):297-305. DOI: 10.1007/s10840-018-0495-z

57. Wang M, Sun L, Ding W, Cai S, Zhao Q. Ablation alleviates atrial fibrillation by regulating the signaling pathways of endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide via miR-155-5p and miR-24-3p. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(3):4451-4462. DOI: 10.1002/jcb.27733

58. Xiang Q, Zhang HX, Wang Z, Liu ZY, Xie QF, Hu K, Zhang Z, Mu GY, Ma LY, Jiang J, Cui YM. The predictive value of circulating microRNAs for venous thromboembolism diagnosis: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2019;(181):127-134. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.024

59. Wang X, Sundquist K, Svensson PJ, Rastkhani H, Palmér K, Memon AA, Sundquist J, Zöller B. Association of recurrent venous thromboembolism and circulating microRNAs. *Clinical Epigenetics*. 2019;11(1):28. DOI: 10.1186/s13148-019-0627-z

Сведения об авторах

Савинова Алина Валерьевна, клинический ординатор-невролог, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 3; тел: +7(812)6700220; e-mail: alina.v.savi@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7036-5326>

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 3; тел: +7(812)6700220; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел: +7(391)2125385; e-mail: naschnaider@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>;

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО; врач-кардиолог Профессорской клиники, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел: +7(391)2050395; e-mail: stk99@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Бочанова Елена Николаевна, д.м.н., доцент, кафедра фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел: +7(931)2201623; e-mail: bochanova@list.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4371-2342>

Насырова Регина Фаритовна, д.м.н., гл. науч. сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 3; тел: +7(812)6700220; гл. науч. сотрудник научно-исследовательской лаборатории OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета; адрес: Российская Федерация, 420021, Казань, ул. Парижской Коммуны, д. 9; e-mail: nreginaf77@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Шмохина Наталья Юрьевна, д.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел: +7(923)3569392; e-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0091-5265>

Author information

Alina V. Savinova, Neurologist, Resident, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Address: 3, Bekhterev Str., St.-Petersburg, Russian Federation 192019; Phone: +7(812)6700220; e-mail: alina.v.savi@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7036-5326>

Marina M. Petrova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of outpatient therapy and general practice with a PE-course; cardiologist of the Professor's clinic, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2050395; e-mail: stk99@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Natalia A. Shnyder, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Address: 3, Bekhterev Str., St.-Petersburg, Russian Federation 192019. e-mail: Phone: +7(812)6700220; Leading Researcher of the Center of Collective Usage "Molecular and Cellular Technologies", Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2125385; e-mail: naschnaider@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Elena N. Bochanova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmaceutical Consulting with Course of Postgraduate Education, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(931)2201623; e-mail: bochanova@list.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4371-2342>

Regina F. Nasyrova, Dr. Med. Sci., General Researcher, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Address: 3, Bekhterev Str., St.-Petersburg, Russian Federation 192019; e-mail: Phone: +7(812)670-02-20; General Researcher of Research Laboratory OpenLab «Gene and Cell Technologies» of Institute of Fundamental Medicine and Biology (IFMB), Kazan Federal University; Address: 9, Parizhskoy Kommuny Str., Kazan', Russian Federation 420021 e-mail: nreginaf77@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>.

Natalya Yu. Shimokhina, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with a postgraduate course, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(923)3569392; e-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0091-5265>

Дата поступления: 05.11.2020

Дата рецензирования: 18.11.2020

Принята к печати: 03.12.2020

Received 05 November 2020

Revision Received 18 November 2020

Accepted 03 December 2020