

Безопасность применения дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: фармакокинетические и фармакогенетические аспекты

А.И. Скрипка¹
П.О. Бочков^{2,3}
К.А. Акмалова^{2,3}
Р.В. Шевченко^{2,3}

П.М. Крупенин¹
В.В. Когай¹
А.И. Листратов¹
А.С. Крайняя¹

Д.А. Напалков^{✉1}, ORCID:
0000-0001-6241-2711,
e-mail: dminap@mail.ru
О.С. Гуринович¹

А.А. Соколова¹
В.В. Фомин¹
Д.А. Сычев¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, к. 2

Резюме

Благодаря доказанной эффективности и безопасности дабигатран продолжает широко использоваться для профилактики ишемического инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), однако его фармакогенетические и фармакокинетические свойства все еще недостаточно проанализированы, в особенности у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Целью данного исследования была оценка вклада полиморфизмов генов CES1 и ABCB1, а также остаточной концентрации дабигатрана в развитие геморрагических событий у пациентов с ФП и ХБП.

Материалы и методы: 60 пациентов с ФП и ХБП 3А- и 3В-стадий, получавшие дабигатран в дозе 110 или 150 мг 2 р/д, были включены в исследование. Генотипирование по полиморфизмам генов ABCB1 (rs1045642 (C3435T) и rs4148738) и CES1 rs2244613 проводилось с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определение остаточной концентрации дабигатрана осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В качестве фармакокинетического индекса использовали соотношение *концентрация/доза в плазме (C/D)*.

Результаты: по сравнению с пациентами, получавшими дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, пациенты, получавшие сниженную дозу, были достоверно старше (79 против 67,5 лет, $p < 0,0001$) и имели более низкий клиренс креатинина (КК) (50,5 против 60,5 мл/мин/1,73 м², $p = 0,015$). Мы обнаружили высокую индивидуальную вариабельность значений C/D (в среднем $365,9 \pm 290,4$ мкг/мл: мг/день, диапазон 23,64-1452,73). У пациентов с ХБП 3В-стадии концентрация дабигатрана была выше, чем у пациентов со стадией 3А ($488,7 \pm 232,3$ против $332 \pm 297,8$ мкг/мл: мг/день, $p = 0,02$). Также была обнаружена отрицательная корреляция между C/D и КК ($r = -0,4$, $p = 0,0015$). Анализируемые полиморфизмы (rs1045642, rs4148738 и rs2244613) не оказывали влияния на значения C/D (Н-тест $p > 0,05$) и геморрагические события ни в отдельности, ни в комбинации.

Заключение: ХБП 3В-стадии, КК < 50 мл/мин, возраст старше 75 лет стали предикторами более высокой C/D. Данных за влияние полиморфизмов rs1045642 (C3435T) и rs4148738 гена ABCB1 и rs2244613 CES1 на остаточную концентрацию дабигатрана и клинические исходы не получено.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, дабигатран, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, геморрагические события, ABCB1, CES1, rs1045642, rs4148738, rs2244613, фармакогенетика, фармакокинетика

Для цитирования: Скрипка А.И., Бочков П.О., Акмалова К.А., Шевченко Р.В., Крупенин П.М., Когай В.В., Листратов А.И., Крайняя А.С., Напалков Д.А., Гуринович О.С., Соколова А.А., Фомин В.В., Сычев Д.А. Безопасность применения дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: фармакокинетические и фармакогенетические аспекты. *Медицинский совет.* 2019;(21):65-73. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-65-73.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в данной публикации. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

Safety of dabigatran in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects

Alena I. Skripka¹
Pavel O. Bochkov^{2,3}
Kristina A. Akmalova^{2,3}
Roman V. Shevchenko^{2,3}

Pavel M. Krupenin¹
Veronika V. Kogay¹
Alexander I. Listratov¹
Arina S. Krainyaya¹

Dmitriy A. Napalkov^{✉1}, ORCID:
0000-0001-6241-2711,
e-mail: dminap@mail.ru
Olga S. Gurinovich¹

Anastasiya A. Sokolova¹
Viktor V. Fomin¹
Dmitriy A. Sychev¹

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Research Institute of Molecular and Personalized Medicine of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 7/2, 2nd Botkinsky P., Moscow, 125284, Russia

Abstract

Background: despite well-studied safety profile of dabigatran its interactions with genetic polymorphism parameters are poorly understood, especially in patients with moderate chronic kidney disease (CKD). This study was aimed to evaluate relationships between CES1 and ABCB1 polymorphism, dabigatran trough plasma concentration (DTPC) and bleeding events in patients with AF and CKD.

Methods: patients with atrial fibrillation (AF) and stage 3 CKD treated with dabigatran 110mg or 150 mg have been included in the study. Real-time PCR was used to evaluate single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *ABCB1* gene (*rs1045642*, *rs4148738*) and *CES1* gene (*rs2244613*). A plasma trough concentration/dose (C/D) ratio was used as a pharmacokinetic index.

Results: a total of 60 patients, aged 51–89 years (median age 76 years) were evaluated. Compared with patients given 150 mg twice a day, those given 110 mg twice a day were older (79 vs 67.5, $p < 0.0001$) and had lower creatinine clearance (CrCl) (50.5 vs 60.5 mL/min/1.73 m², $p = 0.015$). We found C/D values to have high interindividual variability (mean 365.9 ± 290.4 µg/ml: mg/day, range 23.64–1452.73). Individuals with CKD 3B had higher concentration of dabigatran compared with those with 3A stage (488.7 ± 232.3 vs 332 ± 297.8 µg/ml : mg/day, $p = 0.02$). Consequently, there also was negative correlation of C/D with CrCl ($r = -0.4$, $p = 0.0015$). Evaluated SNPs (*rs1045642*, *rs4148738*, and *rs2244613*) did not affect C/D values (H test $p > 0.05$).

Conclusions: C/D values were significantly higher in patients with CKD 3B stage and those treated with dabigatran 110 mg. There was no influence of aforementioned SNPs on dabigatran trough concentrations and clinical outcomes.

Keywords: DOAC, dabigatran, atrial fibrillation, chronic kidney disease, hemorrhagic events, ABCB1, CES1, *rs1045642*, *rs2244613*, *rs4148738*, pharmacokinetics, pharmacogenetics.

For citation: Skripka A.I., Bochkov P.O., Akmalova K.A., Shevchenko R.V., Krupenin P.M., Kogay V.V., Listratov A.I., Krainyaya A.S., Napalkov D.A., Gurinovich O.S., Sokolova A.A., Fomin V.V., Sychev D.A. Safety of dabigatran in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):65-73. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-65-73.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest in this article. This work was conducted with financial support from the Russian Science Foundation, project 16–15–00227 Conducting Fundamental Scientific Research and Exploratory Research on Priority Thematic Research Areas.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение распространенности хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) продолжает оставаться одной из актуальных клинических проблем в современной кардиологии [1]. Потенцируя негативное влияние друг друга, сочетание ФП и ХБП приводит к повышению риска ишемического инсульта (ИИ), тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и смертности [2]. Как ХБП ассоциирована с развитием ФП, так и наличие ФП сопряжено с увеличением риска дальнейшего снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и нарастания степени альбуминурии. Подобное сочетание заболеваний заставляет многих врачей с особой осторожностью и большим вниманием относиться к назначению и дозированию антикоагулянтной терапии. Таким пациентам врачи, пытаясь минимизировать риски геморрагических осложнений, зачастую назначают неоправданно низкие дозы антикоагулянтов, не принимая во внимание риски развития ТЭО. Это связано с тем, что снижение клиренса креатинина (КК) и ухудшение почечной функции являются одними из основных лимитирующих факторов при выборе дозы пероральных антикоагулянтов [3]. В связи с тем, что дабигатран преимущественно выводится через почки (до 80%), выраженная почечная недостаточность (ХБП 4-й и 5-й стадии, КК < 30 мл/мин) является абсолютным противопоказанием для назначения данного препарата¹ [4, 5]. Однако исследова-

ний по применению препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек не проводилось, и изучить безопасность данного препарата у таких больных не представляется возможным. Следует отметить, что пациенты с ХБП и клиренсом креатинина 30–50 мл/мин могут по решению врача получать сниженную дозу препарата². Не исключено, что в таком случае баланс профиля эффективности/безопасность лекарственного средства (ЛС) может быть смещен в сторону безопасности.

Очевидно, что выявление потенциальных факторов риска геморрагических событий позволяет персонализировано подходить к назначению антикоагулянтов, что, в свою очередь, может повысить эффективность ЛС и минимизировать число нежелательных эффектов. Данная тенденция привела к тому, что появилась потребность в активном изучении фармакокинетики и фармакогеномики препаратов для более детальной оценки индивидуальных рисков геморрагических осложнений.

Сегодня из всех пероральных антикоагулянтов (ПОАК) только в отношении прямого ингибитора тромбина дабигатрана был проведен полногеномный анализ пациентов в субисследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy), по результатам которого были выявлены потенциальные генетические детерминанты рисков кровотечения. Так, генетические полиморфизмы белков, участвующих в фармакокинетике дабигатрана (*CES1*, *ABCB1*), влияют на метаболизм и тем самым обеспечивают высокую индивидуальную вариабельность

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса. 2016. 34 с. /Patient Information Leaflet for Pradaxa. 2016. 34 p.

² Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса. 2016. 34 с. /Patient Information Leaflet for Pradaxa. 2016. 34 p.

концентрации дабигатрана, что может помочь в прогнозировании эффекта лекарственного средства (ЛС) – недостаточного антикоагулянтного действия или чрезмерной кумуляции препарата (токсичности) [6, 7].

В нашей работе мы постарались проанализировать особенности назначения и применения дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и различной степенью снижения почечной функции, оценить вклад клинических факторов, в том числе фармакокинетических и генетических особенностей, обуславливающих высокую индивидуальную вариабельность концентрации дабигатрана, в развитие геморрагических и тромбоземболических осложнений у данной когорты пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 60 пациентов (27 мужчин, 33 женщины) с ФП и ХБП 3А- и 3В- стадии (по классификации KDIGO), принимавших дабигатран для профилактики тромбоземболических осложнений (ТЭО) и проходивших лечение на базе Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Возраст 80 лет и старше, а также один или более 2 факторов, повышающих риск кровотечения у пациента, на усмотрение врача (возраст старше 75 лет, умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин), одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе) являлись показаниями для снижения дозы дабигатрана до 110 мг 2 раза в сутки. Всем остальным пациентам препарат назначался в максимальной дозе 150 мг 2 раза в сутки.

Обследование участников исследования включало сбор анамнеза жизни и заболевания (возраст, пол, индекс массы тела, анамнез, выявление сопутствующих заболеваний), физический осмотр, оценку риска развития тромбоземболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и кровотечений по шкале HAS-BLED. Также осуществлялся забор крови для проведения клинического и биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, глюкоза, гликированный гемоглобин, АСТ, АЛТ, мочевиная кислота, липидный спектр, натрий, калий), коагулограммы (АЧТВ). В качестве метода оценки функции почек использовался расчет СКФ по формуле СКD-EPI и КК по Кокрофту – Голту.

Для определения остаточной равновесной концентрации препарата забор крови выполнялся минимум через 13–15 часов после последнего приема дабигатрана. С этой целью выполнялся забор венозной крови в вакуумные пробирки с литий-гепарином Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co.Ltd, Китай) емкостью 6 мл. Для получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об/мин в течение 15 мин., выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа Эппендорф и замораживалась при температуре -28 °С до момента проведения анализа. Концентрацию дабигатрана в образцах плазмы крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. В работе использовали жидкостной хроматограф Agilent 1200, совмещен-

ный с масс-спектрометром Agilent 6410. Регистрацию спектров проводили по молекулярным ионам в режиме множественных реакций с использованием положительной ионизации молекул электроспреем. Концентрации дабигатрана в образцах плазмы крови рассчитывали с использованием в качестве внутреннего стандарта дейтерированного аналога соединения. Интегрирование хромато-масс-спектрограмм и расчеты проводили с использованием специализированного программного обеспечения Agilent Mass Hunter Workstation Software, версии Data Acquisition v. B.08.02, Qualitative Navigator v. B.08.00, Qualitative Workflow v. B.08.00.

Материалом для молекулярно-генетического исследования служили 4 мл венозной крови, собранные с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат) и в дальнейшем замороженные при температуре -28 °С до момента проведения анализа. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95 °С в течение 3 мин., затем денатурации при 95 °С – 10 сек и отжиг при 60 °С – 30 сек в течение 50 циклов. Были выбраны и проанализированы аллельные варианты и генотипы *CC*, *CT* и *TT* по однонуклеотидным полиморфизмам *rs1045642 (C3435T)* и *rs4148738* гена *ABCB1* и *rs2244613* гена *CES1*, а также соответствие их распределения закону Харди – Вайнберга. Для этого использовался метод ПЦР в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System с помощью наборов «SNP-Скрин».

Набор базы данных осуществлялся с помощью программы Microsoft Office Excel 2019. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с помощью программы «R» версии программного обеспечения 3.4.3 с использованием стандартных методов вариационной статистики. Категориальные переменные оценивались с помощью теста Фишера или точного теста χ^2 Пирсона, где это было применимо. Оценка достоверности различий между двумя группами по параметрическим показателям проводилась с помощью *t*-критерия Стьюдента или *U*-теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний период наблюдения пациентов составил 9,5 месяцев (3,3–14 месяцев). Средний возраст наблюдаемых пациентов оказался $74,3 \pm 5,65$ лет. Доля мужчин и женщин в выборке была 45 и 55%, соответственно. Пациенты были разделены на сопоставимые между собой по характеристикам группы в зависимости от дозы дабигатрана: 150 мг x 2 (*n* = 24) и 110 мг x 2 (*n* = 36). Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в *таблице 1*. Артериальная гипертензия была диагностирована у 57 (95%) пациентов, ИБС – у 24 (40%) пациентов, сахарным диабетом страдали 19 (31,6%) человек, инфаркт миокарда в анамнезе был у 7 (11,6%) больных, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была диагностирована у 12 пациентов (20%). Следует отметить, что пациенты, получавшие дабигатран 110 мг x 2, были достоверно старше, чем пациенты, получавшие препарат в дозе 150 мг x 2 (79 vs 67,5 лет соот-

ветственно, $p < 0,0001$), а также имели достоверно более низкий уровень клиренса креатинина (КК) (50,5 vs 60,5 мл/мин соответственно, $p = 0,015$). Также нами были проанализирована частота применения некоторых классов лекарственных средств из числа сопутствующей терапии, которые могли потенциально повлиять на фармакокинетику дабигатрана: нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину-II (БРА), бета-адреноблокаторов (ББ), блокаторов кальциевых каналов (БКК), амиодарона, статинов и ингибиторов протонной помпы (ИПП).

В остальном по основным клиническим характеристикам группы не различались (табл. 1). Однако пациенты, получающие сниженную дозу дабигатрана, имели достоверно большее количество баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (табл. 2).

● **Таблица 1.** Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

● **Table 1.** Clinical characteristics of the patients included in the study

Показатель	Группа дабигатрана 110 мг х 2 (n = 36)	Группа дабигатрана 150 мг х 2 (n = 24)	Всего (n = 60)
Мужчины	17 (47,2%)	10 (41,7%)	27 (45%)
Женщины	19 (52,8%)	14 (58,3%)	33 (55%)
Средний возраст, лет	79,1 ± 4,5	67,2 ± 7,6	74,3 ± 5,65
ИМТ, кг/м ²	28,76 ± 4,9	30,84 ± 7,12	29,6 ± 5,9
АГ	35 (97,2%)	22 (91,7%)	57 (95%)
ИБС	16 (44,5%)	8 (33,4%)	24 (40%)
ИМ	4 (11,2%)	3 (12,5%)	7 (11,6%)
ТЭО	1 (2,7%)	0	1 (1,6%)
ХСН	9 (25%)	3 (12,5%)	12 (20%)
СД	10 (27,8%)	9 (37,5%)	19 (31,6%)
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73м ²	49,67 ± 8,34	51,29 ± 6,83	50,32 ± 7,75
КК, мл/мин	52,56 ± 14,72	65,58 ± 24,47	57,8 ± 20,1
ХБП 3А ст.	27 (75%)	20 (83,3%)	47 (78,3%)
ХБП 3Б ст.	9 (25%)	4 (16,7%)	13 (21,6%)
НПВС	0	0	0
иАПФ/БРА	27 (75%)	20 (83,3%)	47 (78,3%)
ББ	23 (63,8%)	17 (70,8%)	40 (66,7%)
БКК	13 (36,1%)	14 (58,3%)	27 (45%)
Амиодарон	9 (25%)	5 (20,8%)	14 (23,3%)
Статины	23 (63,8%)	16 (66,7%)	39 (65%)
ИПП	10 (27,7%)	11 (45,8%)	21 (35%)

● **Таблица 2.** Среднее значение баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED в группах

● **Table 2.** Average CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores in the groups

Показатель	Группа дабигатрана 110 мг х 2 (n = 36)	Группа дабигатрана 150 мг х 2 (n = 24)	Всего (n = 60)	p
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,97 ± 0,84	3 ± 1,17	3,58 ± 1,1	0,01
HAS-BLED	1,03 ± 0,37	0,46 ± 0,58	0,8 ± 0,5	<0,001

Конечными точками эффективности были системные тромбозмболические осложнения: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, эмболии периферических артерий. Конечными точками безопасности являлись геморрагические осложнения (большие, клинически значимые небольшие и малые кровотечения). Большое кровотечение, в соответствии с критериями Международного общества по проблемам тромбоза и гемостаза (ISTH), определялось как острое клинически явное кровотечение, которое характеризуется одним или более признаком: снижение уровня гемоглобина на 20 г/л и более; необходимость переливания как минимум 2 доз эритроцитарной массы; кровотечение/кровозлияние, возникшее как минимум в одной из критических зон: интракраниальное, интраспинальное, интраокулярное (конъюнктивальное кровоизлияние не относится к интраокулярным), перикардиальное, внутримышечное с синдромом сдавления, забрюшинное; кровотечение, приведшее к летальному исходу. Клинически значимое небольшое кровотечение определялось как клинически явное кровотечение, не соответствовавшее критериям большого кровотечения, но вызвавшее необходимость госпитализации, оказания квалифицированной медицинской помощи или изменения антитромботической терапии. Малым считали любое другое кровотечение, которое не соответствовало критериям большого и клинически значимого небольшого [9].

За время наблюдения в общей сложности было зафиксировано 11 геморрагических событий у 9 пациентов: 7 малых кровотечений, 1 клинически значимое небольшое и 3 больших кровотечения (1 – с летальным исходом). Все кровотечения были неспровоцированными. Период от начала приема препарата до кровотечения составил от 10 дней до 23 месяцев. Также нами был зафиксирован один ишемический инсульт, возникший после эндоваскулярной тромбэктомии из внутренней сонной артерии. Наиболее часто у пациентов возникали кожные петехии (5/11). Единственному пациенту, у кого наблюдалась железодефицитная анемия с неизвестным источником кровотечения, потребовалось переливание эритроцитарной массы. Также в связи с возникшей макрогематурией одному из пациентов был отменен дабигатран, однако после возобновления приема и повторившейся гематурии, он был заменен на ривароксабан. За исключением 1 пациента, принимавшего дабигатран в полной дозе, все геморрагические события были

- **Таблица 3.** Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия геморрагических событий
- **Table 3.** Comparison of patients' characteristics depending on the presence of hemorrhagic events

Характеристика	С кровотечением (n = 9)	Без кровотечений (n = 51)	p
Женский пол, %	44,45	56,8	0,72
Возраст, медиана и диапазон	74,22 51-86	74,3 52-89	0,93
ИМТ, медиана и диапазон, кг/м ²	32,17 24,7 - 46,1	29,14 20,3-46,1	0,2
Дабигатран 150 мг х 2, %	11,1	45,1	0,7
Дабигатран 110 мг х 2, %	88,9	54,9	0,7
CHA ₂ DS ₂ -VASc, медиана баллов	3,8	3,53	0,72
HAS BLED, медиана баллов	1	0,76	0,3
АГ, %	100	94,1	1
ИБС, %	44,5	39,2	1
ИМ, %	22,2	9,8	0,3
ОНМК, %	0	3,9	1
ТЭО, %	0	5,8	1
СД, %	55,5	27,4	0,13
ХБП 3А ст., %	66,7	82,3	0,1
ХБП 3Б ст., %	33,3	17,6	0,1
Гемоглобин, медиана и диапазон, г/л	131,8 99-156	133,08 112-165	0,87
Тромбоциты, медиана и диапазон, *10 ⁹ /л	181,4 116-246	227,7 108-333	0,1
АЧТВ, медиана и диапазон	1,32 0,92-2,04	1,2 0,82-2,04	0,9

зафиксированы в группе пациентов, принимавших дабигатран в дозе 110 мг х 2. Сравнение клинических характеристик пациентов с геморрагическими событиями и без них представлено в *таблице 3*. Достоверных различий между пациентами с кровотечениями и без кровотечений нами выявлено не было (U-test/Fisher test, p>0.05).

Фармакокинетика

Остаточная концентрация дабигатрана нами была скорректирована относительно суточной дозы ЛС (C/D). Следует отметить высокую межиндивидуальную вариабельность данного показателя: от 23,64 до 1452,73 пг/мл (среднее значение – 88,7 нг/мл).

Были проанализированы модифицируемые и немодифицируемые факторы, потенциально влияющие на плазменные концентрации дабигатрана. При сравнении уровней концентрации среди мужчин и женщин достоверных различий не было обнаружено. Что касается возраста, то у пациентов старше 75 лет значения C/D значительно возрастали по сравнению с более молодыми пациентами

(426,6 ± 315,3 против 252,4 ± 199,6, p = 0,024 U-test). Вероятнее всего, это было связано с более низкими значениями КК в возрастной группе (49,4 ± 11,3 против 70,1 ± 17,3 мл/мин, p<0,001). Апостериорный анализ (post-hoc analysis) также выявил увеличение значений C/D с увеличением баллов CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (*табл. 4*). Полученные результаты можно объяснить тем, что выборка состоит из пациентов с высокой коморбидностью.

- **Таблица 4.** Влияние демографических характеристик пациентов на C/D (пг/мл/кг)
- **Table 4.** Effect of patients' demographic characteristics on C/D (pg/ml/kg)

Параметр	Ед. измерения	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	p-value
Пол		Мужчины n = 27	Женщины n = 33		0,24
	mean ± sd	324,6 ± 281,1	394 ± 296,5		
	median	255,91	342,7		
	1st Qu	102	165		
	3rd Qu	449,7	470,9		
Возраст, лет		<75 n = 22	≥ 75 n = 38		0,024
	mean ± sd	252,4 ± 199,6	426,6 ± 315,3		
	median	212	369		
	1st Qu	100	163,6		
	3rd Qu	371,2	607,3		
Вес, кг		≤70 n = 15	70,1-90 n = 28	>90 n = 17	0,58
	mean ± sd	335,3 ± 252	386,5 ± 271,1	347,7 ± 356,6	
	median	304	355	269,7	
	1st Qu	160,5	165	108,33	
	3rd Qu	480,6	488	421,4	
КК, мл/мин		30-50 n = 25	>50 n = 35		0,02
	mean ± sd	484,4 ± 354,3	275,8 ± 194,9		
	median	428	226,3		
	1st Qu	165	134,22		
	3rd Qu	744,6	390,23		
CHA ₂ DS ₂ -VASc		0-2 n = 11	3 n = 16	>4 n = 33	0,038*
	mean ± sd	212,7 ± 245	370,8 ± 288,4	408,8 ± 294,3	
	median	108,3	320,7	369,7	
	1st Qu	77	159	188,6	
	3rd Qu	262,7	478,5	483,64	
HAS-BLED		0-1 n = 56	>1 n = 4		0,04
	mean ± sd	329,2 ± 238,2	832,6 ± 539,5		
	median	286,8	754,1		
	1st Qu	145	386,6		
	3rd Qu	467,2	1200		

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

Плазменная концентрация дабигатрана в значительной степени зависела от стадии ХБП: более высокий уровень C/D наблюдался у пациентов с 3В-стадией ХБП в сравнении с 3А-стадией ($488,7 \pm 232,3$ vs $332 \pm 297,8$ мкг/мл: мг/день, $p = 0,02$). Также была обнаружена отрицательная корреляция между остаточной концентрацией дабигатрана и клиренсом креатинина (r -Спирмена = $-0,4$, $p = 0,0015$). Как было показано в исследовании RE-LY, значения CSS существенно различаются в зависимости от CrCl, и граница 50 мл/мин является «пороговым» значением, определяющим повышенные риски кровотечения [6]. В нашей группе пациентов с CrCl ≤ 50 мл/мин значения C/D составляли $484,4 \pm 354,3$ против $275,8 \pm 195$ у пациентов с CrCl >50 мл/мин ($p = 0,02$; U-test).

Также нами была проведена оценка возможного влияния совместного приема дабигатрана с ингибиторами протонной помпы, субстратами P-гр и CYP3A4, статинами, бета-блокаторами, однако значимых корреляций выявлено не было. Тем не менее среди пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов (БМК), наблюдалась статистически значимая тенденция к снижению средних значений C/D ($265,6 \pm 200,1$ против 448 ± 328 pg/ml : mg/day, $p = 0,055$). Другие клинические характеристики и прием сопутствующих препаратов не оказали существенного влияния на остаточную концентрацию дабигатрана в плазме крови.

Фармакогенетика

В ходе изучения полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1* было выявлено 9 (15%) пациентов – гомозиготы «дикого типа» (генотип *CC*), 30 (50%) – гетерозиготы (генотип *CT*) и 21 (35%) пациент – носители генотипа *TT*. По полиморфизму *rs1045642* (*C3435T*) гена *ABCB1* 10 (16,7%) пациентов – носители генотипа *CC*, 40 (66,7%) – пациенты с генотипом *CT*, а 10 (16,7%) пациентов – с генотипом *TT*. Распределение генотипов по *CES1 rs2244613* оказалось следующим: 38 носителей генотипа *AA* (63,3%), 18 – с генотипом *AC* (30%) и 4 – *CC* (6,7%). Полученное распределение генотипов по *CES1 rs2244613*

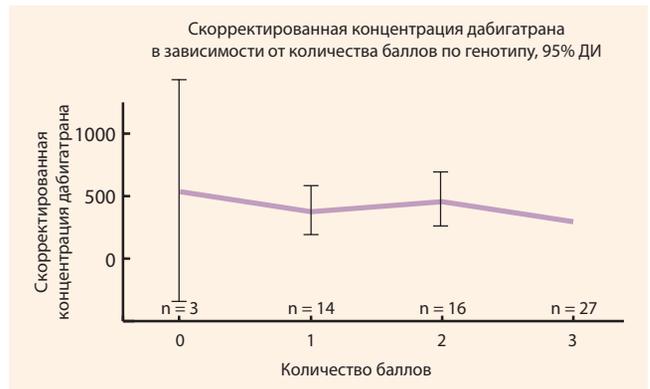
($p = 0,44$) и *ABCB1 rs4148738* ($p = 0,74$) подчиняется закону Харди – Вайнберга, что говорит о репрезентативности выборки. В случае *rs1045642*-полиморфизма частоты аллелей не подчиняются закону Харди – Вайнберга, вероятно, из-за малой мощности выборки. Нами не было получено существенных различий по частоте выявления генотипов между группами пациентов, которые получали 110 мг x 2 и 150 мг x 2 дабигатрана соответственно.

Распределение по генотипам среди пациентов представлено в таблице 5. Следует отметить, что носительство доминантного аллеля (*AA* и *AC* соответственно) по полиморфизму *rs2244613* гена *CES1* у лиц с геморрагическими осложнениями составило 100%.

Нами было выявлено, что полиморфизмы гена *ABCB1 rs1045642* и *rs4148738*, а также *CES1 rs2244613* по отдельности не оказывали влияния на значения остаточной равновесной концентрации дабигатрана, скорректированные по суточной дозе (тест Краскала – Уоллиса $p > 0,05$). Мы также оценили сочетанный эффект генотипов на фармакокинетику дабигатрана. Каждый пациент получил от 0 до 3 баллов за наличие «токсичных» аллелей (*TT* или *CT* в *rs1045642*, *CC* или *CT* в *rs4148738* и *AA* в

● **Рисунок.** Сочетанное влияние полиморфизмов генов *ABCB1* и *CES1* на C/D дабигатрана

● **Figure.** Combined impact of *ABCB1* and *CES1* gene polymorphisms on C/D dabigatran



● **Таблица 5.** Распределение генотипов *ABCB1* и *CES1* и аллелей среди пациентов

● **Table 5.** Distribution of *ABCB1* and *CES1* genotypes and alleles among patients

Ген	SNP	Генотип	n (%; 95% CI)	Минорный аллель	Частота минорного аллеля (%)	Равновесие Харди – Вайнберга
<i>ABCB1</i>	<i>rs1045642</i> (<i>C3435T</i>)	<i>CC</i>	10 (16,7%, 9,3–28)	<i>T</i>	50	0,01
		<i>CT</i>	40 (66,7%, 54,1–77,3)			
		<i>TT</i>	10 (16,7%, 9,3–28)			
<i>ABCB1</i>	<i>rs4148738</i>	<i>CC</i>	9 (15%, 8,1–26,1)	<i>T</i>	40	0,74
		<i>CT</i>	30 (50%, 37,7–62,3)			
		<i>TT</i>	21 (35%, 24,2–47,6)			
<i>CES1</i>	<i>rs2244613</i>	<i>AA</i>	38 (63,3%, 50,7–74,4)	<i>C</i>	21,7	0,44
		<i>AC</i>	18 (30%, 19,9–42,5)			
		<i>CC</i>	4 (6,7%, 2,6–15,9)			

rs2244613 (рис.). Нами также не было обнаружено достоверного влияния на остаточную равновесную концентрацию и C/D.

Также для пациентов с геморрагическими событиями дополнительно были составлены таблицы сопряжения, однако нами не было обнаружено существенных различий в отношениях между C/D и генотипами.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе пациентов нами были выявлены статистически значимые различия между группами в зависимости от назначенной дозы дабигатрана. Пациенты, получающие сниженную дозу (110 мг x 2), были достоверно старше, имели достоверно меньший клиренс креатинина, а также большее количество баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, чем пациенты в группе, получавшей дабигатран в дозе 150 мг x 2. В связи с этим можно говорить о том, что снижение дозы препарата у данных пациентов была обоснованной.

Мы получили широкий диапазон остаточной равновесной концентрации дабигатрана. Следует отметить, что более высокая остаточная концентрация дабигатрана, скорректированная по дозе, наблюдалась у пациентов, находящихся на терапии дабигатраном 110 мг x 2. На остаточную концентрацию дабигатрана также оказывала значимое влияние стадия ХБП: более высокий уровень C/D наблюдался у пациентов со стадией 3В. Кроме того, нами была обнаружена отрицательная корреляция между остаточной концентрацией и клиренсом креатинина. Полученные в исследовании данные о высоких остаточных концентрациях дабигатрана могут быть обусловлены тем фактом, что дабигатран выводится преимущественно через почки и при уменьшении КК наблюдается удлинение времени полувыведения.

На сегодняшний день не существует терапевтического диапазона концентраций дабигатрана. Единственные данные, на которые можно ориентироваться, были получены в исследовании RE-LY, согласно которым риск ишемического инсульта удваивался при C_{ss}min < 28 нг/мл, а риск геморрагического события удваивался при C_{ss}min > 210 нг/мл [6]. Среди наших пациентов 80% находились в диапазоне 28-210 нг/мл, 13,3% имели остаточную концентрацию ниже 28 нг/мл, у остальных (6,7%) уровень остаточной концентрации был выше 210 нг/мл. Следует отметить, что все 11 кровотечений произошли у пациентов со средним значением остаточной концентрации дабигатрана. 1 пациент, имевший в анамнезе тромбоэмболическое событие, также имел средний уровень остаточной концентрации.

Нами были проанализированы потенциальные межлекарственные взаимодействия. Совместный прием с дабигатраном таких препаратов, как амиодарон, верапамил, дигоксин, ингибиторы протонной помпы (ИПП), не оказывал значимого влияния на уровень остаточной концентрации дабигатрана в плазме. На сегодняшний

день проведено лишь одно крупномасштабное исследование RE-LY, в котором оценивалась эффективность и безопасность дабигатрана, а также было проведено полногеномное тестирование пациентов. Наиболее значимым результатом, полученным в данном исследовании, стало выявление корреляции между носительством минорного аллеля полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* и достоверным снижением остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 15%, а также снижением риска кровотечений на 27% [7]. Что касается пациентов, включенных в наше исследование, то 100% из них были носителями доминантного аллеля гена *CES1*, что косвенно подтверждает результаты исследования RE-LY. Нами было выявлено, что полиморфизмы гена *ABCB1 rs1045642* и *rs4148738*, а также *CES1 rs2244613* как по отдельности, так и в комбинации не оказывают влияния на значения остаточной равновесной концентрации дабигатрана, а также на клинические исходы.

Можно предположить, что ограничением нашего исследования послужила относительно небольшое число клинических исходов, зафиксированных за время наблюдения, что не позволило нам получить желаемый терапевтический диапазон остаточной равновесной концентрации дабигатрана, а также выявить его значимые детерминанты эффективности и безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Прямой ингибитор тромбина дабигатран имеет достаточно предсказуемые фармакокинетику и фармакодинамику, а также стабильные уровни концентраций и относительно короткий период полувыведения [4, 5, 8]. Нами не было выявлено значимого влияния генетических факторов на концентрации дабигатрана и развитие геморрагических событий на фоне его приема. Тем не менее была выявлена корреляция между почечной функцией и фармакокинетическими показателями, что может обуславливать столь широкую вариабельность концентраций. В связи с небольшим количеством геморрагических и тромбоэмболических событий нельзя однозначно утверждать о том, что уровень C_{ss} min является достоверным предиктором геморрагических событий у пациентов с ФП и ХБП, принимающих дабигатран.

Кровотечения продолжают оставаться серьезной нежелательной проблемой при использовании в клинической практике дабигатрана. В связи с этим необходимо продолжать исследования по поиску новых генетических особенностей, оказывающих влияние на фармакокинетику и фармакодинамику антикоагулянтов. Кандидатами для будущего фармакогенетического тестирования могут быть полиморфизмы генов *ABCB1* и *CES1* и их комбинации.

Поступила / Received: 04.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised: 19.12.2019
Принята в печать / Accepted: 23.12.2019

Список литературы / References

- Márcio Galindo Kiuchi. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: A bad combination. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2018;37(2):103-105. doi: 10.23876/j.krcp.2018.37.2.103.
- Olesen J.B., Lip G.Y.H. et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1105594.
- KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2018;8(3):91-165. doi: 10.1016/j.kisu.2018.06.001.
- Stangier J., Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost/Hemost*. 2009;1(15): 95-165. doi: 10.1177/1076029609343004.
- Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(4):259-68. doi: 10.2165/11318170-000000000-00000.
- Ezekowitz M.D., Connolly S., Parekh A. et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157:805–10. doi: 10.1016/j.ahj.2009.02.005.
- Pare G. et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127(13):1404–1412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233.
- van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld K.H., Wiene W., Feuring M., Clemens A. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1116–1127. doi: 10.1160/TH09-11-0758.
- Rodeghiero F., Tosetto A., Abshire T., Arnold D.M., Collier B., James P., Neunert C., Lillicrap D. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):2063–5. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x

Информация об авторах:

Скрипка Алена Игоревна, аспирант кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Труubeцкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-6753-1365; e-mail: alenskripka@yandex.ru

Бочков Павел Олегович, к.б.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, к. 2; ORCID: 0000-0001-8555-5969; e-mail: bok-of@yandex.ru

Акмалова Кристина Анатольевна, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, к. 2; ORCID: 0000-0003-3505-8520; e-mail: kriistinkaa@mail.ru

Шевченко Роман Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, к. 2; ORCID: 0000-0003-4646-7733; e-mail: rmn.shev@gmail.com

Крупенин Павел Михайлович, клинический ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Труubeцкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-5203-4497, e-mail: krupeninpavel@gmail.com

Когай Вероника Валерьяновна, студентка 6-го курса Международной школы «Медицина Будущего» Научно-технологического парка биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Труubeцкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-7802-1843; e-mail: veronika.kogay@gmail.com

Листратов Александр Иванович, студент 6-го курса Международной школы «Медицина Будущего» Научно-технологического парка биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Труubeцкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-0401-1132; e-mail: o.peniker@gmail.com

Крайняя Арина Сергеевна, студентка 6 курса Международной школы «Медицина Будущего» Научно-технологического парка биомедицины, arina.kray@mail.ru, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Труubeцкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-1660-4020; e-mail: arina.kray@mail.ru

Гуринович Ольга Сергеевна, студентка 6-го курса Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Труubeцкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-8605-5875; e-mail: khelga.bulgakova@mail.ru

Соколова Анастасия Андреевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Труubeцкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-5938-8917; e-mail: sokolovastasya2@gmail.com

Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-5938-8917; e-mail: dminap@mail.ru

Фомин Виктор Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-7801-4168, e-mail: fomin_vic@mail.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-4496-3680; e-mail: dimasychev@mail.ru

Information about the authors:

Alena I. Skripka, student, Chair of Faculty Therapy N1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-6753-1365; e-mail: alenskripka@yandex.ru

Pavel O. Bochkov, Cand. of Sci. (Bio), Senior Researcher, Department of Personalized Medicine, Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 7/2, 2nd Botkinsky P., Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0001-8555-5969; e-mail: bok-of@yandex.ru

Kristina A. Akmalova, Researcher, Department of Personalized Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 7/2, 2nd Botkinsky P., Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0003-3505-8520; e-mail: kriistinkaa@mail.ru

Roman V. Shevchenko, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Personalized Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 7/2, 2nd Botkinsky P., Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0003-4646-7733; e-mail: rmn.shev@gmail.com

Pavel M. Krupenin, Post-Graduate Student, Chair of neurology and neurosurgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-5203-4497; e-mail: krupeninpavel@gmail.com

Veronika V. Kogay, 6-th Year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-7802-1843; e-mail: veronika.kogay@gmail.com

Alexander I. Listratov, 6-th Year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-0401-1132; e-mail: o.peniker@gmail.com

Arina S. Krainyaya, 6-th Year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-1660-4020; e-mail: arina.kray@mail.ru,

Olga S. Gurinovich, 6-th Year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-8605-5875; e-mail: khelga.bulgakova@mail.ru

Anastasiya A. Sokolova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Faculty Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-5938-8917; e-mail: sokolovastasya2@gmail.com

Dmitriy A. Napalkov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Associate Professor of Chair for Faculty Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-5938-8917; e-mail: dminap@mail.ru,

Viktor V. Fomin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Chair for Faculty Therapy N1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-7801-4168, e-mail: fomin_vic@mail.ru

Dmitriy A. Sychev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Chair for Faculty Therapy N1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-4496-3680; e-mail: dimasychev@mail.ru