

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

ОСОБЕННОСТИ МЕЖЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РИВАРОКСАБАНА И БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ABCB1 (rs1045642 И rs4148738) У ПАЦИЕНТОВ 80 ЛЕТ И СТАРШЕ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Сычев Д.А.¹,
Мирзаев К.Б.¹,
Черняева М.С.^{2,3},
Шахгильдян Н.В.⁴,
Абдуллаев Ш.П.¹,
Денисенко Н.П.¹,
Созаева Ж.А.¹,
Качанова А.А.¹,
Шастина В.Р.^{3,5},
Горбатенкова С.В.³

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Россия)

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А, Россия)

³ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы» (109472, г. Москва, Волгоградский просп., 168, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Россия)

⁵ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Черняева Марина Сергеевна,
e-mail: doctor@cherniaeva.ru

Статья поступила: 04.06.2023

Статья принята: 14.11.2023

Статья опубликована: 29.12.2023

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Применение ингибиторов гликопротеина P (P-gp) и носительство определённых полиморфизмов ABCB1 могут привести к увеличению концентрации ривароксабана и развитию кровотечений.

Цель работы. Изучить особенности межлекарственного взаимодействия (МЛВД) ривароксабана у пациентов старше 80 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от генотипа ABCB1 (rs1045642 и rs4148738) на примере верапамила (ингибитор P-gp) и амлодипина.

Материалы и методы. Обследовано 128 пациентов (медиана возраста – 87,5 [83–90] лет). Проведены генотипирование, определение минимальной равновесной концентрации ривароксабана ($C_{min,ss}$) со стандартизацией на суточную дозу ($C_{min,ss}/D$), коагулограмма и анализ медицинской документации на наличие клинически значимых небольших кровотечений (КЗНК). Анализ по МЛВД проводился в зависимости от генотипа ABCB1.

Результаты. Применение ривароксабана с верапамилом в сравнении с пациентами, не принимающими блокаторы кальциевых каналов (БКК), приводит к высоким значениям $C_{min,ss}$ у генотипа CC (rs1045642, rs4148738); $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ – у генотипа CT (rs1045642); протромбинового времени – у генотипа CC (rs1045642); более частому возникновению КЗНК у генотипа TT (rs1045642, rs4148738). В сравнении с пациентами, принимающими амлодипин, применение ривароксабана с верапамилом приводит к высоким значениям $C_{min,ss}$ у генотипа CT (rs1045642), более частому возникновению КЗНК у генотипа TT (rs1045642, rs4148738). Применение ривароксабана с амлодипином в сравнении с пациентами, не принимающими БКК, приводит к высоким значениям $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ у генотипа CC (rs1045642) ($p < 0,017$).

Заключение. Применение верапамила с ривароксабаном у носителей генотипа TT ABCB1 (rs4148738 и rs4148738) приводит к развитию КЗНК в 75 % и 78 % случаев соответственно. У пациентов, принимающих ривароксабан, целесообразно исследование генотипа ABCB1 (rs4148738 и rs4148738) перед добавлением к терапии ингибитора P-gp.

Ключевые слова: межлекарственные взаимодействия, ривароксабан, верапамил, ABCB1 (rs1045642 и rs4148738), терапевтический лекарственный мониторинг, пожилые пациенты

Для цитирования: Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Черняева М.С., Шахгильдян Н.В., Абдуллаев Ш.П., Денисенко Н.П., Созаева Ж.А., Качанова А.А., Шастина В.Р., Горбатенкова С.В. Особенности межлекарственного взаимодействия ривароксабана и блокаторов кальциевых каналов в зависимости от генотипа ABCB1 (rs1045642 и rs4148738) у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 51-80. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.6

FEATURES OF DRUG-DRUG INTERACTIONS RIVAROXABAN AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS DEPENDING ON THE ABCB1 GENOTYPE (rs1045642 AND rs4148738) IN PATIENTS 80 YEARS OF AGE AND OLDER WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Sychev D.A.¹,
Mirzaev K.B.¹,
Cherniaeva M.S.^{2,3},
Shakhgildyan N.V.⁴,
Abdullaev Sh.P.¹,
Denisenko N.P.¹,
Sozaeva Zh.A.¹,
Kachanova A.A.¹,
Shastina V.R.^{3,5},
Gorbatenkova S.V.³

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya str. 2/1, building 1, Moscow 125993, Russian Federation)

² Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation (Marshala Timoshenko str. 19, building 1A, Moscow 121359, Russian Federation)

³ War Veterans Hospital No. 2 of the Department of Health Services of Moscow (Volgogradskiy Ave. 168, Moscow 109472, Russian Federation)

⁴ Lomonosov Moscow State University (Leninskie Gory str. 1, Moscow 119991, Russian Federation)

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Trubetskaya str. 8, building 2, Moscow 119991, Russian Federation)

Corresponding author:
Marina S. Cherniaeva,
e-mail: doctor@cherniaeva.ru

ABSTRACT

Background. The use of P-glycoprotein (P-gp) inhibitors and carriage of certain ABCB1 polymorphisms can lead to increased concentrations of rivaroxaban and the development of bleeding.

The aim of the study. To study the features of drug-drug interactions (DDI) of rivaroxaban in patients over 80 years of age with non-valvular atrial fibrillation depending on the ABCB1 genotype (rs1045642 and rs4148738) using the example of verapamil (P-gp inhibitor) and amlodipine.

Materials and methods. One hundred and twenty-eight patients were examined (median age – 87.5 [83–90] years). Genotyping, determination of the minimum equilibrium concentration of rivaroxaban ($C_{min,ss}$), with standardization for the daily dose ($C_{min,ss}/D$), coagulogram and analysis of medical documentation for the presence of clinically relevant non-major bleeding (CRNM) were carried out. Analysis of CRNM was performed depending on the ABCB1 genotype.

Results. The use of rivaroxaban with verapamil in comparison with patients not taking calcium channel blockers (CCBs) leads to high $C_{min,ss}$ values in the CC genotype (rs1045642, rs4148738); $C_{min,ss}$ and $C_{min,ss}/D$ in the CT genotype (rs1045642); prothrombin time in the CC genotype (rs1045642), more frequent occurrence of CRNM in the TT genotype (rs1045642, rs4148738). In comparison with patients taking amlodipine, it leads to high $C_{min,ss}$ values in the CT genotype (rs1045642), a more frequent occurrence of CRNM in the TT genotype (rs1045642, rs4148738). The use of rivaroxaban with amlodipine in comparison with patients not taking CCBs leads to high $C_{min,ss}$ and $C_{min,ss}/D$ values in the CC genotype (rs1045642) ($p < 0.017$).

Conclusion. The use of verapamil with rivaroxaban in ABCB1 TT carriers (rs4148738 and rs4148738) leads to the development of CRNM in 75 and 78 % of cases, respectively. In patients taking rivaroxaban, it is advisable to test the ABCB1 genotype (rs4148738 and rs4148738) before adding a P-gp inhibitor to therapy.

Key words: drug-drug interactions, rivaroxaban, verapamil, ABCB1 (rs1045642 and rs4148738), therapeutic drug monitoring, older patients

For citation: Sychev D.A., Mirzaev K.B., Cherniaeva M.S., Shakhgildyan N.V., Abdullaev Sh.P., Denisenko N.P., Sozaeva Zh.A., Kachanova A.A., Shastina V.R., Gorbatenkova S.V. Features of drug-drug interactions rivaroxaban and calcium channel blockers depending on the ABCB1 genotype (rs1045642 and rs4148738) in patients 80 years of age and older with non-valvular atrial fibrillation. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 51-80. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.6

Received: 04.06.2023

Accepted: 14.11.2023

Published: 29.12.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ривароксабан является субстратом белка-переносчика гликопротеина P (P-гр), кодируемого геном *ABCB1*, который регулирует абсорбцию ривароксабана из просвета желудочно-кишечного тракта, а также участвует в выведении его через печень и почки. Кроме того, ривароксабан метаболизируется цитохромом P-450 (CYP450), в основном за счёт CYP3A4, с незначительным вкладом CYP2J2 [1, 2]. Совместное применение лекарственных средств (ЛС), которые ингибируют эти метаболические пути, может привести к увеличению концентрации ривароксабана и увеличить риск развития нежелательных реакций (НР), в том числе кровотечений [3]. В нашем предыдущем исследовании было показано, что совместное применение верапамила (сильного ингибитора P-гр и умеренного ингибитора CYP3A4) в сочетании с ривароксабаном, приводило к более высокой минимальной равновесной концентрации ($C_{\min,ss}$) ривароксабана по сравнению с контрольной группой (Ме – 73,8 [50,6–108,8] против 40,5 [25,6–74,3] нг/мл соответственно; $p = 0,003$) и, как следствие, к более частыми НР в виде небольших клинически значимых (CRNM, clinically relevant nonmajor) кровотечений (33 % против 13 % соответственно; $p = 0,036$) [4].

Также на активность P-гр могут влиять генетические факторы. В гене *ABCB1*, кодирующем P-гр, были идентифицированы многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP, single nucleotide polymorphism), которые могут быть связаны с вариациями экспрессии и активности P-гр у людей в исследованиях *in vitro* с использованием клеточных линий (*in vitro* cell lines) [5–8]. Полиморфизмы и гаплотипы *ABCB1* были связаны с изменениями в распределении ЛС и развитием НР на различные субстраты ЛС [9–11], хотя мнения до сих пор противоречивы [12, 13]. Несмотря на то, что ранее в своём исследовании мы не получили статистически значимых различий по фармакокинетическому профилю у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от полиморфизма гена *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738), тем не менее, мы показали, что у пациентов-носителей гомозиготного типа (ТТ) гена *ABCB1* (rs1045642) в сравнении с пациентами-носителями дикого типа (СС) чаще встречались НР в виде клинически значимых небольших кровотечений (29,3 % против 4,5 % случаев; $p < 0,050$) и статистически значимо выше были показатели протромбинового времени (ПВ). У пациентов-носителей гомозиготного типа (ТТ) гена *ABCB1* (rs4148738) статистически значимо чаще встречались клинически значимые небольшие кровотечения в сравнении с пациентами-носителями дикого типа (СС) (39,3 % против 8,1 % случаев; $p < 0,050$) и гетерозиготного типа (СТ) (39,3 % против 14,3 % случаев; $p < 0,050$) гена *ABCB1* (rs4148738) [14].

В связи с этим в продолжение наших исследований мы решили отдельно проанализировать фармакокинетический профиль пациентов-носителей каждого из генотипов (СС, СТ и ТТ) гена *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738) в зависимости от сопутствующей терапии блокатора-

ми кальциевых каналов (БКК), где совместное применение ривароксабана (субстрат P-гр) с амлодипином (дигидропиридиновый БКК (ДБКК) (субстрат P-гр) может приводить к межлекарственному взаимодействию за счёт конкурентной борьбы субстратов за места связывания на клеточных мембранах, а совместное применение ривароксабана с верапамилом (неДБКК) (сильного ингибитора P-гр и умеренного ингибитора CYP3A4) может приводить к межлекарственным взаимодействиям за счёт ингибирования ведущих транспортных и метаболических путей ривароксабана.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности межлекарственного взаимодействия ривароксабана у пациентов старше 80 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от генотипа *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738) на примере верапамила (ингибитор P-гр) и амлодипина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн и этика исследования

Проведено кросс-секционное исследование пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП, набранных с января 2019 г. по февраль 2020 г. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 1 от 22.01.2019) и было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией с соблюдением правил надлежащей клинической практики. Устное и письменное информированное согласие было получено от всех участников, включённых в исследование.

Пациенты

Нами обследовано 128 пациентов старше 80 лет (медиана возраста – 87,5 [83–90] лет; 75 % женщин) европеоидной расы с неклапанной ФП, находившиеся на лечении в многопрофильном стационаре г. Москвы. Пациенты были последовательно включены в исследование, если они соответствовали критериям включения. Критерии включения в исследование: 1) пациенты с неклапанной ФП обоего пола; 2) возраст на момент включения в исследование – 80 лет и старше; 3) продолжительность предшествующего приёма ривароксабана с верапамилом, амлодипином или без БКК – не менее 1 года от момента включения в исследование; 4) подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Основные критерии невключения: 1) возраст менее 80 лет; 2) сопутствующая лекарственная терапия, которая может сопровождаться известным межлекарственным взаимодействием с ривароксабаном (флуконазол, кетоконазол и другие азоловые противогрибковые лекарственные препараты; ритонавир и другие ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека; амиодарон, кларитромицин, эритромицин; ин-

гибиторы агрегации тромбоцитов (в том числе ацетилсалициловая кислота); нестероидные противовоспалительные средства; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина; рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)); 3) нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения; 4) отказ от участия в исследовании.

Все пациенты принимали ривароксабан (однократно) для профилактики ишемического инсульта в дозе 15 мг/сут. (86,7 % пациентов) и 20 мг/сут. (13,3 % пациентов). Каждому пациенту были проведены генотипирование по исследуемому полиморфизму, определение минимальной равновесной концентрации ривароксабана ($C_{\min,ss}$). Дополнительно произведена стандартизация минимальной равновесной концентрации ривароксабана на суточную дозу (daily drug dose) ($C_{\min,ss}/D$). Кроме того, всем пациентам проводили исследование клинического и биохимического анализа крови, общий анализ мочи, коагулограммы с определением ПВ в плазме. Анализировали медицинскую документацию на наличие НР в виде CRNM-кровотечений на фоне приёма ривароксабана в течение предшествующего года от момента включения в исследование [15, 16].

Генотипирование

Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь, которую собирали в вакуумные пробирки Vacuette® с антикоагулянтом КЗ ЭДТА объёмом 4 мл. Генотипирование по полиморфизмам rs1045642 и rs4148738 гена *ABCB1* проводили с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories Inc., США) на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Определение концентрации ривароксабана в плазме

Забор венозной крови для определения $C_{\min,ss}$ ривароксабана осуществляли на 7-е сутки приёма фиксированной дозы антикоагулянта (не менее чем через 5 периодов полувыведения) непосредственно перед приёмом очередной дозы лекарственного средства. Определение $C_{\min,ss}$ ривароксабана в крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Пробы анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies, США) (в составе – четырёхканальный насос, дегазатор подвижной фазы, термостат хроматографических колонок). В работе использовалась колонка Agilent Extend-C18 (Agilent Technologies, США) (длина 100 мм, внутренний диаметр 2,1 мм, зернение 3,5 мкм). Более подробно методика описана в нашем предыдущем исследовании [14].

Лабораторные исследования

Венозную кровь для определения коагулограммы, клинического анализа крови и общего анализа мочи (утренняя порция) собирали одновременно с забором крови для определения $C_{\min,ss}$ ривароксабана. Коагулограмму определяли с использованием автоматического коагулометра ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США); клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе ADVIA® 2120i (Siemens, США), биохимический анализ крови – с использованием интегрированного анализатора для выполнения биохимических, иммунохимических анализов, а также определения электролитов Siemens Dimension X and Plus (Siemens, США); общий анализ мочи выполняли на автоматическом анализаторе мочи Aution Max™ AX-4280 Automated Urine Chemistry Analyzer (ARKRAY Factory Inc., Россия). Все исследования выполняли в соответствии с инструкциями производителя. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [17].

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных выполнялась в программном пакете IBM SPSS Statistics 26 (IMB Corp., США). Описание выборки для ненормально распределённых параметров производили с помощью подсчёта медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 2-го и 75-го процентилей (C25 и C75); для нормально распределённых параметров – путём определения среднего значения (Mean) со стандартным отклонением (SD, standart deviation). Нормальность распределения полученных параметров оценивалась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Для ненормально распределённых показателей применялся непараметрический критерий U Манна – Уитни; категориальные данные оценивались с использованием точного критерия Фишера, где различия принято считать статистически значимыми при $p < 0,050$. Для уменьшения вероятности возникновения ошибок первого типа при проведении множественных сравнений оценку статистической значимости различий выполняли с поправкой Бонферрони, разделив величину 0,05 на количество сравнений (3) [18], при этом пороговой величиной статистической значимости различий считали $p < 0,017$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности межлекарственного взаимодействия ривароксабана и блокаторов кальциевых каналов в зависимости от генотипа *ABCB1* (rs1045642)

В зависимости от генотипа *ABCB1* (rs1045642) пациенты были разделены на три группы: группа 1 – носители дикого генотипа CC ($n = 22$); группа 2 – носители гетерозиготного генотипа CT ($n = 65$); группа 3 – носители гомозиготного генотипа TT ($n = 41$). Анализ по изучению особенностей межлекарственного взаимодействия проводился внутри каждой из групп в зависимости от сопутствующей терапии: у пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, предполагается отсутствие межлекарственных

взаимодействий; у пациентов, принимающих ривароксабан + ДБКК амлодипин, – потенциально возможное межлекарственное взаимодействие за счёт конкурентной борьбы субстратов за места связывания на клеточных мембранах; у пациентов, принимающих ривароксабан + неДБКК (верапамил), сильный ингибитор P-gp, приём данных препаратов может приводить к межлекарственным взаимодействиям за счёт ингибирования ведущих транспортных и метаболических путей ривароксабана.

Группа 1. Носители дикого типа (CC) гена ABCB1 (rs1045642)

В зависимости от сопутствующей терапии мы разделили пациентов группы 1 ($n = 22$) на подгруппы: подгруппа 1 – 7 пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (медиана возраста – 91 [81,0–91,0] год; 71,4 % женщин); подгруппа 2 – 11 пациентов, принимающих ривароксабан + амлодипин (медиана возраста – 89,0 [81,0–90,0] лет; 90,9 % женщин); подгруппа 3 – 4 пациента, принимающих ривароксабан + верапамил (медиана возраста – 90,5 [85,3–93,5] года; 100 % женщин). Исходная характеристика включённых в подгруппы пациентов представлена в таблице 1. У па-

циентов в подгруппе 3 (ривароксабан + верапамил) чаще встречался инсульт в анамнезе, чем у пациентов в подгруппе 1 (ривароксабан без БКК). По остальным параметрам пациенты в изучаемых подгруппах были сопоставимы.

У пациентов-носителей дикого типа (CC) гена ABCB1 (rs1045642), уровень $C_{min,ss}$ ривароксабана был статистически значимо выше в подгруппе 3 (ривароксабан + верапамил) в сравнении с подгруппой 1 (ривароксабан без БКК) ($p = 0,014$) и статистически значимо выше в подгруппе 2 (ривароксабан + амлодипин) в сравнении с подгруппой 1 ($p = 0,002$).

В подгруппе 2 (ривароксабан + амлодипин) уровень $C_{min,ss}/D$ ривароксабана был статистически значимо выше, чем в подгруппе 1 (ривароксабан без БКК) ($p = 0,023$).

Уровень ПВ в подгруппе 3 (ривароксабан + верапамил) был выше, чем в подгруппе 1, (ривароксабаном без БКК) и подгруппе 2 (ривароксабан + амлодипин), но без достижения статистической значимости различий ($p = 0,059$ и $p = 0,358$ соответственно) (табл. 2).

**ТАБЛИЦА 1
ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ-НОСИТЕЛЕЙ
ГЕНОТИПА CC ГЕНА ABCB1 (rs1045642)**

**TABLE 1
INITIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS CARRYING
THE CC GENOTYPE OF THE ABCB1 GENE (rs1045642)**

Параметры	Генотип CC ($n = 22$) гена ABCB1 (rs1045642)					p
	Ривароксабан без БКК	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	Ривароксабан без БКК и ривароксабан + амлодипин	Ривароксабан и амлодипин и ривароксабан + верапамил	
Количество пациентов, абс. (%)	7/22 (31,8)	11/22 (50)	4/22 (18,2)	18/22 (81,8)	15/22 (68,2)	-
Возраст (лет), Me [C25–C75]	91,0 [81,0–91,0]	89,0 [81,0–90,0]	90,5 [85,3–93,5]	89,5 [81,0–91,0]	89,0 [84,0–91,0]	$p_4 = 0,596$ $p_5 = 0,315$ $p_6 = 0,280$ $p_7 = 0,262$ $p_8 = 1,000$
Женщины, абс. (%)	5/7 (71,4)	10/11 (90,9)	4/4 (100)	18/18 (100)	14/15 (93,3)	$p_4 = 0,280$ $p_5 = 0,237$ $p_6 = 0,533$ $p_7 = 0,380$ $p_8 = 0,163$
ИМТ (кг/м ²), Me [C25–C75]	27,2 [24,1–30,3]	25,6 [24,2–29,8]	29,3 [22,1–33,1]	25,6 [24,3–29,5]	26,5 [24,2–31,4]	$p_4 = 0,792$ $p_5 = 0,762$ $p_6 = 0,539$ $p_7 = 0,554$ $p_8 = 1,000$
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы), Me [C25–C75]	5,0 [3,0–6,0]	6,0 [5,3–6,0]	7,0 [4,5–8,8]	6,0 [5,0–6,0]	6,0 [5,3–6,0]	$p_4 = 0,282$ $p_5 = 0,257$ $p_6 = 0,461$ $p_7 = 0,277$ $p_8 = 0,180$
HAS-BLED (баллы), Me [C25–C75]	4,5 [3,0–6,0]	3,0 [3,0–3,8]	4,5 [3,0–5,0]	3,0 [3,0–6,0]	3,0 [3,0–4,0]	$p_4 = 0,081$ $p_5 = 0,762$ $p_6 = 0,073$ $p_7 = 0,382$ $p_8 = 0,151$

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

Количество ЛС (баллы), Ме [С25–С75]	6,0 [5,0–8,0]	6,0 [5,0–9,0]	6,0 [5,3–7,5]	6,0 [5,0–8,3]	6,0 [5,0–8,0]	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,851$ $p_7 = 0,837$ $p_8 = 1,000$
Количество ЛС ≥ 5 , абс. (%)	6/7 (85,7)	11/11 (100)	4/4 (100)	17/18 (94,4)	15/15 (100)	$p_4 = 0,197$ $p_5 = 0,428$ $p_6 = -$ $p_7 = 0,629$ $p_8 = 0,134$
Доза ривароксабана 15 мг, абс. (%)	6/7 (85,7)	9/11 (81,8)	3/4 (75)	15/18 (83,3)	12/15 (80)	$p_4 = 0,829$ $p_5 = 0,658$ $p_6 = 0,770$ $p_7 = 0,696$ $p_8 = 0,746$
Доза ривароксабана 20 мг, абс. (%)	1/7 (14,3)	2/11 (18,2)	1/4 (25)	3/18 (16,7)	3/15 (20)	$p_4 = 0,829$ $p_5 = 0,658$ $p_6 = 0,770$ $p_7 = 0,696$ $p_8 = 0,746$
Креатинин (мкмоль/л), Ме [С25–С75]	96,8 [79,4–104,0]	97,4 [82,8–129,5]	91,8 [58,9–106,9]	97,3 [82,3–109,0]	96,4 [82,8–111,8]	$p_4 = 0,497$ $p_5 = 0,648$ $p_6 = 0,343$ $p_7 = 0,386$ $p_8 = 0,856$
Гемоглобин (г/л), Ме [С25–С75]	116,0 [112,0–147,0]	118,0 [112,0–126,0]	120,5 [108,0–132,3]	117,0 [112,0–131,3]	118,0 [112,0–127,0]	$p_4 = 0,536$ $p_5 = 0,648$ $p_6 = 0,753$ $p_7 = 1,000$ $p_8 = 0,490$
Тромбоциты ($10^9/л$), Ме [С25–С75]	248,0 [191,0–263,0]	245,0 [192,0–305,0]	164,5 [156,0–254,8]	246,5 [191,8–271,5]	245,0 [188,0–283,0]	$p_4 = 0,536$ $p_5 = 0,527$ $p_6 = 0,078$ $p_7 = 0,141$ $p_8 = 0,837$
Сопутствующие заболевания						
ИБС, абс. (%)	7/7 (100)	11/11 (100)	4/4 (100)	18/18 (100)	15/15 (100)	$p_4 = -$ $p_5 = -$ $p_6 = -$ $p_7 = -$ $p_8 = -$
Стенокардия напряжения, абс. (%)	6/7 (85,7)	10/11 (90,9)	4/4 (100)	16/18 (88,9)	14/15 (93,3)	$p_4 = 0,732$ $p_5 = 0,428$ $p_6 = 0,360$ $p_7 = 0,533$ $p_8 = 1,000$
Сердечная недостаточность, абс. (%)	7/7 (100)	11/11 (100)	4/4 (100)	18/18 (100)	15/15 (100)	$p_4 = -$ $p_5 = -$ $p_6 = -$ $p_7 = -$ $p_8 = -$
Артериальная гипертензия, абс. (%)	6/7 (85,7)	9/11 (81,8)	4/4 (100)	15/18 (83,3)	13/15 (86,7)	$p_4 = 0,829$ $p_5 = 0,428$ $p_6 = 0,360$ $p_7 = 0,380$ $p_8 = 0,952$
Перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	2/7 (28,6)	9/11 (81,8)	2/4 (50)	8/18 (44,4)	8/15 (53,3)	$p_4 = 0,280$ $p_5 = 0,477$ $p_6 = 0,876$ $p_7 = 0,840$ $p_8 = 0,277$

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

ОНМК в анамнезе, абс. (%)	0/7 (0)	2/11 (18,2)	3/4 (75)	2/18 (11,1)	5/15 (33,3)	$p_4 = 0,231$ $p_5 = 0,007$ $p_6 = 0,039$ $p_7 = 0,006$ $p_8 = 0,082$
Бронхиальная астма, абс. (%)	0/7 (0)	0/11 (0)	1/4 (25)	0/18 (0)	1/15 (6,7)	$p_4 = -$ $p_5 = 0,165$ $p_6 = 0,086$ $p_7 = 0,030$ $p_8 = 0,484$
Атеросклероз нижних конечностей, абс. (%)	0/7 (0)	0/11 (0)	1/4 (25)	0/18 (0)	1/15 (6,7)	$p_4 = -$ $p_5 = 0,165$ $p_6 = 0,086$ $p_7 = 0,030$ $p_8 = 0,484$
Хронический бронхит, абс. (%)	3/7 (42,9)	4/11 (36,4)	0/4 (0)	7/18 (38,9)	4/15 (26,7)	$p_4 = 0,783$ $p_5 = 0,125$ $p_6 = 0,159$ $p_7 = 0,131$ $p_8 = 0,448$
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	3/7 (42,9)	3/11 (27,3)	0/4 (0)	6/18 (33,3)	3/15 (20)	$p_4 = 0,494$ $p_5 = 0,125$ $p_6 = 0,243$ $p_7 = 0,176$ $p_8 = 0,262$
Индекс коморбидности Чарлсона (абс.), Ме [С25–С75]	11,0 [9,0–12,0]	10,0 [9,0–12,0]	11,0 [10,3–14,0]	10 [9–12]	10,0 [9,0–12,0]	$p_4 = 0,860$ $p_5 = 0,527$ $p_6 = 0,280$ $p_7 = 0,300$ $p_8 = 0,945$
СКФ (СКД-ЕП) (мл/мин/1,73м ²), Ме [С25–С75]	45,8 [41,9–59,9]	44,1 [32,9–55,3]	47,2 [38,2–76,6]	44,1 [41,2–56,1]	44,8 [36,7–55,3]	$p_4 = 0,246$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,412$ $p_7 = 0,594$ $p_8 = 0,488$
ХБП С4 (СКФ < 30 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	0/7 (0)	2/11 (18,2)	0	2/18 (11,1)	2/15 (13,3)	$p_4 = 0,231$ $p_5 = -$ $p_6 = 0,360$ $p_7 = 0,484$ $p_8 = 0,293$
СКФ при ХБП С4 (мл/мин/1,73 ²), Ме [С25–С75]	-	20,5 [19,5–20,5]	-	20,5 [19,5–20,5]	20,4 [19,5–20,4]	-
ХБП С3Б (СКФ = 30–44 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	3/7 (42,9)	5/11 (45,5)	1/4 (25)	8/18 (44,4)	5/15 (33,3)	$p_4 = 0,914$ $p_5 = 0,554$ $p_6 = 0,475$ $p_7 = 0,474$ $p_8 = 0,751$
СКФ при ХБП С3Б (мл/мин/1,73 ²), Ме [С25–С75]	41,9 [40,4–41,9]	42,8 [37,9–44,1]	36,59	42,3 [39,4–44,1]	42,7 [36,6–44,1]	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 0,500$ $p_6 = 0,333$ $p_7 = 0,222$ $p_8 = 1,000$
ХБП С3А (СКФ = 45–59 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	2/7 (28,6)	3/11 (27,3)	2/4 (50)	5/18 (27,8)	5/15 (33,3)	$p_4 = 0,952$ $p_5 = 0,477$ $p_6 = 0,409$ $p_7 = 0,388$ $p_8 = 0,751$

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

СКФ при ХБП С3А (мл/мин/1,73 ²), Ме [C25–C75]	50,6 [45,8–50,6]	54,8 [45,5–54,8]	47,2 [45,9–47,2]	54,8 [45,6–56,1]	48,5 [45,7–55,8]	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 1,000$ $p_7 = 0,857$ $p_8 = 0,293$
ХБП С2 (СКФ = 60–89 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	1/7 (14,3)	1/11 (9,1)	1/4 (25)	2/18 (11,1)	2/15 (13,3)	$p_4 = 0,732$ $p_5 = 0,658$ $p_6 = 0,432$ $p_7 = 0,464$ $p_8 = 0,571$
СКФ при ХБП С2 (мл/мин/1,73 ²), Ме [C25–C75]	59,87	81,1	85,97	70,5 [59,9–70,5]	83,5 [81,1–83,5]	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 1,000$ $p_7 = 1,000$ $p_8 = 1,000$
ХБП С1 (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	1/7 (14,3)	–	–	1/18 (5,6)	0/15 (0)	$p_4 = 0,197$ $p_5 = 0,428$ $p_6 = –$ $p_7 = 0,629$ $p_8 = 0,147$
СКФ при ХБП С1 (мл/мин/1,73 ²), Ме [C25–C75]	96,96	–	–	96,96	–	–

Примечание. абс. – абсолютное число; p_4 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин); p_5 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с недБКК (верапамил); p_6 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с недБКК (верапамил); p_7 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, + пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с недБКК (верапамил); p_8 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании со всеми БКК (амлодипин + верапамил); ИМТ – индекс массы тела; CHA2DS2-VASc – шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (Congestive heart failure; Hypertension; Age ≥ 75 years; Diabetes mellitus; prior Stroke or TIA or thromboembolism; Vascular disease; Age 65–74 years; Sex Category); HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии (Hypertension; Abnormal renal-liver function; Stroke; Bleeding history or predisposition; Labile international normalized ratio; Elderly (65 years); Drugs or alcohol concomitantly); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

ТАБЛИЦА 2

**ОСОБЕННОСТИ МЕЖЛЕКАРСТВЕННОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ-НОСИТЕЛЕЙ
ГЕНОТИПА СС ГЕНА ABCB1 (rs1045642)**

TABLE 2

**FEATURES OF DRUG-DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS
CARRYING THE CC GENOTYPE OF THE ABCB1 GENE
(rs1045642)**

Параметры	Генотип СС (n = 22) гена ABCB1 (rs1045642)			P
	Ривароксабан без БКК	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	
Количество пациентов, абс. (%)	7/22 (31,8)	11/22 (50)	4/22 (18,2)	–
$C_{min,ss}$ ривароксабана (нг/мл), Ме [C25–C75]	15,3 [12,0–28,4]	69,4 [45,6–100,8]	67,8 [45,0–76,9]	$p_4 = 0,002$ $p_5 = 0,014$ $p_6 = 0,602$
$C_{min,ss}/D$ ривароксабана (нг/мл/мг), Ме [C25–C75]	1,0 [0,8–1,9]	4,6 [3,0–6,4]	4,0 [2,8–5,1]	$p_4 = 0,003$ $p_5 = 0,023$ $p_6 = 0,647$
Протромбиновое время (с), Ме [C25–C75]	12,6 [12,3–13,8]	13,4 [12,3–14,5]	14,2 [12,9–18,3]	$p_4 = 0,388$ $p_5 = 0,059$ $p_6 = 0,358$
Данные обо всех клинически значимых небольших кровотечениях в ответ на приём ривароксабана по данным анамнеза, абс. (%)	1/7 (14,3)	0/11 (0)	0/4 (0)	$p_4 = 0,197$ $p_5 = 0,428$

Примечание. абс. – абсолютное число; p_4 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин); p_5 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с недБКК (верапамил); p_6 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с недБКК (верапамил).

Группа 2. Носители гетерозиготного типа (СТ) гена ABCB1 (rs1045642)

В зависимости от сопутствующей терапии мы разделили пациентов группы 2 ($n = 65$) на 3 подгруппы: подгруппа 1 – 28 пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (медиана возраста – 88,0 [84,0–90,0] лет; 71,4 % женщин); подгруппа 2 – 23 пациента, принимающих ривароксабан + амлодипин (медиана возраста – 85,0 [83,0–88,0] лет; 82,6 % женщин); подгруппа 3 – 14 пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил (медиана возраста – 88,0 [81,0–89,3] лет; 64,3 % женщин). Исходная характеристика включённых в подгруппы пациентов представлена в таблице 3. По основным параметрам пациенты в изучаемых группах были сопоставимы.

У пациентов-носителей гетерозиготного типа (СТ) гена ABCB1 (rs1045642), уровень $C_{min,ss}$ ривароксабана был статистически значимо выше в подгруппе 3 (ривароксабан + верапамил) в сравнении с подгруппой 1 (ривароксабан без БКК) ($p = 0,011$) и в сравнении с подгруппой 2 (ривароксабан + амлодипин) ($p = 0,017$). Уровень $C_{min,ss}/D$ ривароксабана был статистически значимо выше в подгруппе 3 (ривароксабан + верапамил) в сравнении с подгруппой 1 (ривароксабан без БКК) ($p = 0,014$) (табл. 4).

Различий в уровне ПВ и количестве пациентов, у которых встречались НР в виде клинически значимых небольших кровотечений, между сравниваемыми подгруппами обнаружено не было ($p > 0,017$) (табл. 4).

**ТАБЛИЦА 3
ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ-НОСИТЕЛЕЙ ГЕНОТИПА СТ ГЕНА ABCB1 (rs1045642)**

**TABLE 3
INITIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS CARRYING THE CT GENOTYPE OF THE ABCB1 GENE (rs1045642)**

Параметры	Генотип СТ ($n = 65$) гена ABCB1 (rs1045642)					P
	Ривароксабан без БКК	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	Ривароксабан без БКК и ривароксабан + амлодипин	Ривароксабан и амлодипин и ривароксабан + верапамил	
Количество пациентов, абс. (%)	28/65 (43,1)	23/65 (35,4)	14/65 (21,5)	51/65 (78,5)	37/65 (56,9)	–
Возраст (лет), Ме [C25–C75]	88,0 [84,0–90,0]	85,0 [83,0–88,0]	88,0 [81,0–89,3]	87 [83–90]	86,0 [82,0–89,0]	$p_4 = 0,243$ $p_5 = 0,308$ $p_6 = 0,865$ $p_7 = 0,481$ $p_8 = 0,184$
Женщины, абс. (%)	20/28 (71,4)	19/23 (82,6)	9/14 (64,3)	39/51 (76,5)	28/37 (75,7)	$p_4 = 0,349$ $p_5 = 0,637$ $p_6 = 0,208$ $p_7 = 0,358$ $p_8 = 0,700$
ИМТ (кг/м ²), Ме [C25–C75]	28,5 [26,0–31,1]	30,5 [26,9–32,3]	30,0 [25,4–32,0]	30,1 [26,2–31,2]	30,5 [26,6–32,1]	$p_4 = 0,271$ $p_5 = 0,424$ $p_6 = 0,624$ $p_7 = 0,805$ $p_8 = 0,237$
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы), Ме [C25–C75]	6,0 [5,0–7,0]	6,0 [5,0–7,3]	7,0 [5,0–8,0]	6 [5–7]	8,0 [5,0–8,0]	$p_4 = 0,321$ $p_5 = 0,145$ $p_6 = 0,531$ $p_7 = 0,244$ $p_8 = 0,157$
HAS-BLED (баллы), Ме [C25–C75]	3,0 [2,0–4,0]	3,0 [3,0–3,5]	3,0 [2,0–4,0]	3 [2–4]	3,0 [2,5–4,0]	$p_4 = 0,812$ $p_5 = 0,945$ $p_6 = 0,932$ $p_7 = 0,923$ $p_8 = 0,866$
Количество ЛС (баллы), Ме [C25–C75]	6,0 [5,0–7,0]	8,0 [6,0–9,0]	6,0 [5,8–7,0]	6 [5–8]	7,0 [6,0–8,0]	$p_4 = 0,03$ $p_5 = 0,452$ $p_6 = 0,028$ $p_7 = 0,506$ $p_8 = 0,012$
Количество ЛС ≥ 5 , абс. (%)	23/28 (82,1)	22/23 (95,7)	12/14 (85,7)	45/51 (88,2)	34/37 (91,9)	$p_4 = 0,136$ $p_5 = 0,770$ $p_6 = 0,283$ $p_7 = 0,799$ $p_8 = 0,124$
Доза ривароксабана 15 мг, абс. (%)	25/28 (89,3)	19/23 (82,6)	13/14 (92,9)	44/51 (86,3)	32/37 (86,5)	$p_4 = 0,491$ $p_5 = 0,710$ $p_6 = 0,377$ $p_7 = 0,507$ $p_8 = 0,734$

ТАБЛИЦА 3 (продолжение)

TABLE 3 (continued)

Доза ривароксабана 20 мг, абс. (%)	3/28 (10,7)	4/23 (17,4)	1/14 (7,1)	7/51 (13,7)	4/37 (10,8)	$p_4 = 0,491$ $p_5 = 0,710$ $p_6 = 0,377$ $p_7 = 0,507$ $p_8 = 0,990$
Креатинин (мкмоль/л), Ме [С25–С75]	108,0 [92,9–130,8]	94,8 [86,0–110,0]	99,6 [83,4–117,5]	101 [90,3–123]	97,0 [85,8–113,5]	$p_4 = 0,065$ $p_5 = 0,249$ $p_6 = 0,963$ $p_7 = 0,503$ $p_8 = 0,061$
Гемоглобин (г/л), Ме [С25–С75]	123,0 [112,5–135,3]	125,0 [11,0–132,0]	127,0 [116,5–134,3]	125 [112–133]	125,0 [112,0–133,0]	$p_4 = 0,726$ $p_5 = 0,823$ $p_6 = 0,506$ $p_7 = 0,626$ $p_8 = 0,895$
Тромбоциты ($10^9/л$), Ме [С25–С75]	222,0 [165,3–260,3]	217,0 [190,0–293,0]	203,0 [169,5–257,5]	219 [175–264]	215,0 [176,0–274,0]	$p_4 = 0,449$ $p_5 = 0,947$ $p_6 = 0,546$ $p_7 = 0,714$ $p_8 = 0,624$
Сопутствующие заболевания						
ИБС, абс. (%)	28/28 (100)	23/23 (100)	14/14 (100)	51/51 (100)	37/37 (100)	$p_4 = -$ $p_5 = -$ $p_6 = -$ $p_7 = -$ $p_8 = -$
Стенокардия напряжения, абс. (%)	24/28 (85,7)	20/23 (87,0)	12/14 (85,7)	44/51 (86,3)	32/37 (86,5)	$p_4 = 0,898$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,915$ $p_7 = 0,957$ $p_8 = 0,929$
Сердечная недостаточность, абс. (%)	27/28 (96,4)	21/23 (91,3)	12/14 (85,7)	48/51 (94,1)	33/37 (89,2)	$p_4 = 0,439$ $p_5 = 0,204$ $p_6 = 0,595$ $p_7 = 0,296$ $p_8 = 0,278$
Артериальная гипертензия, абс. (%)	27/28 (96,4)	22/23 (95,7)	13/14 (92,9)	49/51 (96,1)	35/37 (94,6)	$p_4 = 0,887$ $p_5 = 0,608$ $p_6 = 0,715$ $p_7 = 0,611$ $p_8 = 0,727$
Перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	5/28 (17,9)	4/23 (17,4)	2/14 (14,3)	9/51 (17,6)	6/37 (16,2)	$p_4 = 0,965$ $p_5 = 0,770$ $p_6 = 0,804$ $p_7 = 0,766$ $p_8 = 0,861$
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	6/28 (21,4)	5/23 (21,7)	3/14 (21,4)	11/51 (21,6)	8/37 (21,6)	$p_4 = 0,979$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,982$ $p_7 = 0,991$ $p_8 = 0,985$
Бронхиальная астма, абс. (%)	0/28 (0)	1/23 (4,3)	2/14 (14,3)	1/51 (2)	3/37 (8,1)	$p_4 = 0,265$ $p_5 = 0,040$ $p_6 = 0,283$ $p_7 = 0,052$ $p_8 = 0,123$
Атеросклероз нижних конечностей, абс. (%)	3/28 (10,7)	5/23 (21,7)	3/14 (21,4)	8/51 (15,7)	8/37 (21,6)	$p_4 = 0,281$ $p_5 = 0,350$ $p_6 = 0,982$ $p_7 = 0,612$ $p_8 = 0,246$
Хронический бронхит, абс. (%)	10/28 (35,7)	8/23 (34,8)	6/14 (42,9)	18/51 (35,3)	14/37 (37,8)	$p_4 = 0,045$ $p_5 = 0,653$ $p_6 = 0,623$ $p_7 = 0,603$ $p_8 = 0,861$

ТАБЛИЦА 3 (продолжение)

TABLE 3 (continued)

Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	8/28 (28,6)	7/23 (30,4)	4/14 (28,6)	15/51 (29,4)	11/37 (29,7)	$p_4 = 0,884$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,904$ $p_7 = 0,951$ $p_8 = 0,919$
Индекс коморбидности Чарлсона (абс.), Ме [C25–C75]	10,0 [9,0–11,0]	10,0 [9,0–12,0]	10,0 [9,0–12,0]	10 9–11]	10,0 [9,0–12,0]	$p_4 = 0,869$ $p_5 = 0,927$ $p_6 = 0,841$ $p_7 = 0,864$ $p_8 = 0,946$
СКФ (СКД-ЕРІ) (мл/мин/1,73м ²), Ме [C25–C75]	42,8 [36,0–49,8]	46,5 [40,5–54,2]	51,7 [36,8–56,1]	48,0 [37,1–57,6]	47,8 [38,9–54,4]	$p_4 = 0,153$ $p_5 = 0,119$ $p_6 = 0,632$ $p_7 = 0,231$ $p_8 = 0,075$
ХБП С4 (СКФ < 30 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	2/28 (7,1)	2/23 (8,7)	1/14 (7,1)	4/51 (7,8)	4/37 (10,8)	$p_4 = 0,837$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,867$ $p_7 = 0,931$ $p_8 = 0,990$
СКФ при ХБП С4 (мл/мин/1,73 ²), Ме [C25–C75]	24,3 [19,3–24,3]	27,0 [24,6–27,0]	26,4	26,9 [20,7–29,4]	27,8 [25,0–29,6]	$p_4 = 0,667$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 1,000$ $p_7 = 1,000$ $p_8 = 0,857$
ХБП С3Б (СКФ = 30–44 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	13/28 (46,4)	7/23 (30,4)	4/14 (64,3)	20/51 (39,2)	10/37 (27,0)	$p_4 = 0,244$ $p_5 = 0,116$ $p_6 = 0,550$ $p_7 = 0,218$ $p_8 = 0,182$
СКФ при ХБП С3Б (мл/мин/1,73 ²), Ме [C25–C75]	37,8 [32,5–39,1]	40,5 [33,2–41,9]	36,12 [34,3–42,8]	37,8 [32,9–41,6]	38,9 [34,6–42,1]	$p_4 = 0,485$ $p_5 = 0,521$ $p_6 = 0,517$ $p_7 = 0,457$ $p_8 = 0,497$
ХБП С3А (СКФ = 45–59 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	12/28 (42,9)	11/23 (47,8)	9/14 (64,3)	23/51 (45,1)	19/37 (51,4)	$p_4 = 0,723$ $p_5 = 0,190$ $p_6 = 0,330$ $p_7 = 0,203$ $p_8 = 0,497$
СКФ при ХБП С3А (мл/мин/1,73 ²), Ме [C25–C75]	49,3 [46,4–53,1]	50,5 [46,6–54,2]	53,9 [47,9–56,4]	50,3 [46,6–53,7]	52,6 [47,8–54,9]	$p_4 = 0,525$ $p_5 = 0,247$ $p_6 = 0,412$ $p_7 = 0,246$ $p_8 = 0,177$
ХБП С2 (СКФ = 60–89 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	1/28 (3,6)	3/23 (13)	1/14 (7,1)	4/51 (7,8)	4/37 (10,8)	$p_4 = 0,211$ $p_5 = 0,608$ $p_6 = 0,575$ $p_7 = 0,931$ $p_8 = 0,278$
СКФ при ХБП С2 (мл/мин/1,73 ²), Ме [C25–C75]	62,37	68,0 [63,3–68,0]	66,76	65,6 [62,6–71,7]	67,4 [64,1–71,7]	$p_4 = 0,500$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 1,000$ $p_7 = 1,000$ $p_8 = 0,400$
ХБП С1 (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	0/28 (100)	0/23 (0)	0/14 (0)	0/51 (0)	0/37 (0)	–
СКФ при ХБП С1 (мл/мин/1,73 ²), Ме [C25–C75]	–	–	–	–	–	–

Примечание. абс. – абсолютное число; p_4 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин); p_5 – различия между различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_6 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_7 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, + пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_8 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании со всеми БКК (амлодипин + верапамил); ИМТ – индекс массы тела; CHA2DS2-VASc – шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (Congestive heart failure; Hypertension; Age ≥ 75 years; Diabetes mellitus; prior Stroke or TIA or thromboembolism; Vascular disease; Age 65–74 years; Sex Category); HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии (Hypertension; Abnormal renal-liver function; Stroke; Bleeding history or predisposition; Labile international normalized ratio; Elderly (65 years); Drugs or alcohol concomitantly); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Группа 3. Носители гомозиготного типа (ТТ) гена ABCB1 (rs1045642)

В зависимости от сопутствующей терапии мы разделили пациентов группы 3 ($n = 41$) на 3 подгруппы: подгруппа 1 – 12 пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (медиана возраста – 88,0 [83,0–88,8] лет; 75 % женщин); подгруппа 2 – 17 пациентов, принимающих ривароксабан + амлодипин (медиана возраста – 86,0 [82,0–88,0] лет; 88,2 % женщин); подгруппа 3 – 12 пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил (медиана возраста – 89,5 [85,5–92,0] года; 41,7 % женщин). Исходная характеристика включённых в подгруппы пациентов представлена в таблице 5. Среди пациентов подгруппы 3 (ривароксабан + верапамил) было больше мужчин, чем среди пациентов подгруппы 2 (ривароксабан + амлодипин); также они чаще, чем пациенты подгруппы 1 (риварокса-

бан без БКК), страдали атеросклерозом нижних конечностей и имели более высокий индекс коморбидности Чарльсона. По остальным параметрам пациенты в изучаемых подгруппах были сопоставимы.

У пациентов-носителей гомозиготного типа (ТТ) гена ABCB1 (rs1045642) были получены исходно более высокие значения $C_{min,ss}$ ривароксабана, $C_{min,ss}/D$ ривароксабана и ПВ, причём различий между сравниваемыми подгруппами по данным параметрам обнаружено не было ($p > 0,017$) (табл. 6).

Наряду с этим НР в виде клинически значимых небольших кровотечений встречались в 75 % (!) случаев в подгруппе 3 (ривароксабан + верапамил), и этот показатель был статистически значимо выше в сравнении с подгруппой 1 (ривароксабан без БКК) ($p = 0,001$) и в сравнении с подгруппой 2 (ривароксабан + амлодипин) ($p = 0,001$) (табл. 6).

**ТАБЛИЦА 4
ОСОБЕННОСТИ МЕЖЛЕКАРСТВЕННОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ-НОСИТЕЛЕЙ
ГЕНОТИПА СТ ГЕНА ABCB1 (rs1045642)**

**TABLE 4
FEATURES OF DRUG-DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS
CARRYING THE CT GENOTYPE OF THE ABCB1 GENE
(rs1045642)**

Параметры	Генотип СТ ($n = 65$) гена ABCB1 (rs1045642)			P
	Ривароксабан без БКК	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	
Количество пациентов, абс. (%)	28/65 (43,1)	23/65 (35,4)	14/65 (21,5)	–
$C_{min,ss}$ ривароксабана (нг/мл), Ме [C25–C75]	41,7 [25,7–70,7]	48,6 [28,2–65,5]	90,7 [51,7–140,8]	$p_4 = 0,910$ $p_5 = 0,011$ $p_6 = 0,017$
$C_{min,ss}/D$ ривароксабана (нг/мл/мг), Ме [C25–C75]	2,7 [1,7–4,0]	3,2 [1,9–4,0]	6,1 [3,2–9,4]	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 0,014$ $p_6 = 0,020$
Протромбиновое время (с), Ме [C25–C75]	14,0 [12,6–14,6]	13,2 [12,6–14,3]	14,6 [13,2–16,1]	$p_4 = 0,602$ $p_5 = 0,157$ $p_6 = 0,121$
Данные обо всех клинически значимых небольших кровотечениях в ответ на приём ривароксабана по данным анамнеза, абс. (%)	4/28 (14,3)	5/23 (21,7)	1/14 (7,1)	$p_4 = 0,487$ $p_5 = 0,500$ $p_6 = 0,243$

Примечание. абс. – абсолютное число; p_4 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин); p_5 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_6 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил).

**ТАБЛИЦА 5
ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ-НОСИТЕЛЕЙ
ГЕНОТИПА ТТ ГЕНА ABCB1 (rs1045642)**

**TABLE 5
INITIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS CARRYING
THE TT GENOTYPE OF THE ABCB1 GENE (rs1045642)**

Параметры	Генотип ТТ ($n = 41$) гена ABCB1 (rs1045642)					P
	Ривароксабан без БКК	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	Ривароксабан без БКК и ривароксабан + амлодипин	Ривароксабан и амлодипин и ривароксабан + верапамил	
Количество пациентов, абс. (%)	12/41 (29,3)	17/41 (41,4)	12/41 (29,3)	29/41 (70,7)	29/41 (70,7)	–
Возраст (лет), Ме [C25–C75]	88,0 [83,0–88,8]	86,0 [82,0–88,0]	89,5 [85,5–92,0]	87 [82–88]	87,0 [83,0–90,0]	$p_4 = 0,394$ $p_5 = 0,319$ $p_6 = 0,08$ $p_7 = 0,106$ $p_8 = 0,944$

ТАБЛИЦА 5 (продолжение)

TABLE 5 (continued)

Женщины, абс. (%)	9/12 (75)	15/17 (88,2)	5/12 (41,7)	24/29 (82,8)	20/29 (69,0)	$p_4 = 0,353$ $p_5 = 0,098$ $p_7 = 0,009$ $p_8 = 0,699$
ИМТ (кг/м ²), Ме [C25–C75]	26,6 [23,5–33,0]	27,5 [24,3–31,6]	25,6 [24,2–29,4]	27,4 [24,3–31,9]	26,9 [24,3–30,9]	$p_4 = 0,909$ $p_5 = 0,630$ $p_7 = 0,260$ $p_8 = 0,328$ $p_8 = 0,873$
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы), Ме [C25–C75]	6,0 [5,0–7,0]	6,0 [5,3–7,5]	6,0 [5,0–6,0]	6 [5–7]	6,0 [5,0–6,0]	$p_4 = 0,762$ $p_5 = 0,863$ $p_7 = 0,657$ $p_8 = 0,707$ $p_8 = 0,946$
HAS-BLED (баллы), Ме [C25–C75]	3,0 [2,0–4,0]	3,0 [3,0–4,0]	3,0 [2,0–4,0]	3 [2,5–4]	3,0 [3,0–4,0]	$p_4 = 0,606$ $p_5 = 0,941$ $p_7 = 0,442$ $p_8 = 0,611$ $p_8 = 0,847$
Количество ЛС (баллы), Ме [C25–C75]	6,0 [4,3–7,0]	7,0 [5,5–8,5]	7,0 [4,0–8,8]	6,0 [5,0–8,0]	7,0 [5,0–8,5]	$p_4 = 0,166$ $p_5 = 0,755$ $p_7 = 0,444$ $p_8 = 0,724$ $p_8 = -$
Количество ЛС ≥ 5, абс. (%)	9/12 (75)	16/17 (94,1)	7/12 (58,3)	25/29 (86,2)	23/29 (79,3)	$p_4 = 0,141$ $p_5 = 0,386$ $p_7 = 0,019$ $p_8 = 0,05$ $p_8 = 0,762$
Доза ривароксабана 15 мг, абс. (%)	9/12 (75)	16/17 (94,1)	11/12 (91,7)	25/29 (86,2)	27/29 (93,1)	$p_4 = 0,141$ $p_5 = 0,273$ $p_7 = 0,798$ $p_8 = 0,627$ $p_8 = 0,107$
Доза ривароксабана 20 мг, абс. (%)	3/12 (25)	1/17 (5,9)	1/12 (8,3)	4/29 (13,8)	2/29 (6,9)	$p_4 = 0,141$ $p_5 = 0,273$ $p_7 = 0,798$ $p_8 = 0,627$ $p_8 = 0,107$
Креатинин (мкмоль/л), Ме [C25–C75]	97,4 [80,5–121,8]	92,7 [79,7–120,5]	107 [94–137]	97,0 [79,7–121,5]	97,9 [87,9–120,5]	$p_4 = 0,744$ $p_5 = 0,378$ $p_7 = 0,097$ $p_8 = 0,127$ $p_8 = 0,810$
Гемоглобин (г/л), Ме [C25–C75]	133,0 [94,0–138,0]	127,0 [119,5–132,0]	111 [106–119]	128,0 [119,0–133,8]	121,0 [111,0–130,0]	$p_4 = 0,547$ $p_5 = 0,211$ $p_7 = 0,007$ $p_8 = 0,016$ $p_8 = 0,308$
Тромбоциты (10 ⁹ /л), Ме [C25–C75]	239,0 [198,0–293,0]	239,0 [190,0–313,5]	221,0 [177,3–279,0]	239,0 [194,3–297,5]	226,0 [180,5–291,5]	$p_4 = 0,926$ $p_5 = 0,413$ $p_7 = 0,444$ $p_8 = 0,358$ $p_8 = 0,654$
Сопутствующие заболевания						
ИБС, абс. (%)	11/12 (91,7)	17/17 (100)	12/12 (100)	28/29 (96,6)	29/29 (100)	$p_4 = 0,226$ $p_5 = 0,307$ $p_7 = -$ $p_8 = 0,515$ $p_8 = 0,116$
Стенокардия напряжения, абс. (%)	8/12 (66,7)	10/17 (58,8)	9/12 (75)	18/29 (62,1)	19/29 (65,5)	$p_4 = 0,668$ $p_5 = 0,653$ $p_7 = 0,367$ $p_8 = 0,427$ $p_8 = 0,944$

ТАБЛИЦА 5 (продолжение)

TABLE 5 (continued)

Сердечная недостаточность, абс. (%)	11/12 (91,7)	16/17 (94,1)	11/12 (91,7)	27/29 (93,1)	27/29 (93,1)	$p_4 = 0,798$ $p_5 = 1,000$ $p_7 = 0,798$ $p_8 = 0,872$
Артериальная гипертензия, абс. (%)	12/12 (100)	17/17 (100)	10/12 (83,3)	29/29 (100)	27/29 (93,1)	$p_4 = -$ $p_5 = 0,140$ $p_7 = 0,024$ $p_8 = 0,351$
Перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	5/12 (41,7)	4/17 (23,5)	5/12 (41,7)	9/29 (31)	9/29 (31)	$p_4 = 0,298$ $p_5 = 1,000$ $p_7 = 0,298$ $p_8 = 0,514$
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	0/12 (0)	6/17 (35,3)	3/12 (25)	6/29 (20,7)	9/29 (31)	$p_4 = 0,021$ $p_5 = 0,064$ $p_7 = 0,555$ $p_8 = 0,762$
Бронхиальная астма, абс. (%)	1/12 (8,3)	1/17 (5,9)	3/12 (25)	2/29 (6,9)	4/29 (13,8)	$p_4 = 0,798$ $p_5 = 0,273$ $p_7 = 0,141$ $p_8 = 0,107$
Атеросклероз нижних конечностей, абс. (%)	0/12 (0)	6/17 (35,3)	5/12 (41,7)	6/29 (20,7)	11/29 (37,9)	$p_4 = 0,021$ $p_5 = 0,012$ $p_7 = 0,728$ $p_8 = 0,168$
Хронический бронхит, абс. (%)	5/12 (41,7)	3/17 (17,6)	3/12 (25)	8/29 (27,6)	6/29 (20,7)	$p_4 = 0,154$ $p_5 = 0,386$ $p_7 = 0,630$ $p_8 = 0,865$
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	1/12 (8,3)	5/17 (29,4)	2/12 (16,7)	6/29 (20,7)	7/29 (24,1)	$p_4 = 0,168$ $p_5 = 0,537$ $p_7 = 0,430$ $p_8 = 0,767$
Индекс коморбидности Чарлсона (абс.), Ме [C25–C75]	9,0 [9,0–10,0]	10,0 [9,0–11,5]	11,5 [10,0–13,8]	9 [9–11]	10,0 [9,0–12,0]	$p_4 = 0,471$ $p_5 = 0,008$ $p_7 = 0,048$ $p_8 = 0,01$
СКФ (СКД-ЕП) (мл/мин/1,73м ²), Ме [C25–C75]	47,9 [39,0–59,4]	49,5 [35,3–55,5]	47,4 [39,3–52,5]	48,0 [37,1–57,6]	47,9 [37,4–53,7]	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 0,843$ $p_7 = 0,948$ $p_8 = 0,877$
ХБП С4 (СКФ < 30 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	0/12 (0)	1/17 (5,9)	1/12 (8,3)	1/29 (3,4)	2/29 (6,9)	$p_4 = 0,393$ $p_5 = 0,328$ $p_7 = 0,798$ $p_8 = 0,509$
СКФ при ХБП С4 (мл/мин/1,73 ²), Ме [C25–C75]	–	28,6	26,8	28,6	27,7 [26,8–27,7]	$p_4 = -$ $p_5 = -$ $p_7 = 1,000$ $p_8 = 0,351$
ХБП СЗБ (СКФ = 30–44 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	5/12 (41,7)	5/17 (29,4)	3/12 (25)	10/29 (34,5)	8/29 (27,6)	$p_4 = 0,494$ $p_5 = 0,304$ $p_7 = 0,793$ $p_8 = 0,553$

ТАБЛИЦА 5 (продолжение)

TABLE 5 (continued)

СКФ при ХБП СЗБ (мл/мин/1,73 ²), Me [C25–C75]	38,6 [34,5–41,7]	35,1 [33,1–38,3]	38,4 [36,4–38,4]	35,3 [34,5–40,5]	35,9 [34,7–40,4]	$p_4 = 0,548$ $p_5 = 1,000$ $p_7 = 0,371$ $p_8 = 0,378$
ХБП С3А (СКФ = 45–59 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	5/12 (41,7)	9/17 (52,9)	7/12 (58,3)	14/29 (48,3)	16/29 (55,2)	$p_4 = 0,550$ $p_5 = 0,292$ $p_7 = 0,774$ $p_8 = 0,431$
СКФ при ХБП С3А (мл/мин/1,73 ²), Me [C25–C75]	48,2 [47,9–59,3]	51,3 [47,9–54,1]	51,9 [46,8–52,5]	51,2 [47,9–55,5]	51,5 [47,5–54,3]	$p_4 = 0,833$ $p_5 = 0,530$ $p_7 = 0,699$ $p_8 = 0,431$
ХБП С2 (СКФ = 60–89 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	2/12 (16,7)	2/17 (11,8)	1/12 (8,3)	4/29 (13,8)	3/29 (10,3)	$p_4 = 0,706$ $p_5 = 0,484$ $p_7 = 0,627$ $p_8 = 0,574$
СКФ при ХБП С2 (мл/мин/1,73 ²), Me [C25–C75]	61,6 [61,1–61,6]	65,1 [59,7–65,1]	64,19	62,1 [60,4–65,3]	65,1 [64,2–65,1]	$p_4 = 0,800$ $p_5 = 0,667$ $p_7 = 1,000$ $p_8 = 0,574$
ХБП С1 (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	–	–	–	–	–	–
СКФ при ХБП С1 (мл/мин/1,73 ²), Me [C25–C75]	–	–	–	–	–	–

Примечание. абс. – абсолютное число; p_4 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин); p_5 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_6 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_7 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, + пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_8 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании со всеми БКК (амлодипин + верапамил); ИМТ – индекс массы тела; SNA2DS2-VA5c – шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (Congestive heart failure; Hypertension; Age ≥ 75 years; Diabetes mellitus; prior Stroke or TIA or thromboembolism; Vascular disease; Age 65–74 years; Sex Category); HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии (Hypertension; Abnormal renal-liver function; Stroke; Bleeding history or predisposition; Labile international normalized ratio; Elderly (65 years); Drugs or alcohol concomitantly); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

ТАБЛИЦА 6
ОСОБЕННОСТИ МЕЖЛЕКАРСТВЕННОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ-НОСИТЕЛЕЙ
ГЕНОТИПА ТТ ГЕНА ABCB1 (rs1045642)

TABLE 6
FEATURES OF DRUG-DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS
CARRYING THE TT GENOTYPE OF THE ABCB1 GENE
(rs1045642)

Параметры	Генотип ТТ (n = 41) гена ABCB1 (rs1045642)			P
	Ривароксабан без БКК	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	
Количество пациентов, абс. (%)	12/41 (29,3)	17/41 (41,4)	12/41 (29,3)	–
$C_{min,ss}$ ривароксабана (нг/мл), Me [C25–C75]	57,5 [36,3–91,2]	63,5 [33,5–114,5]	71,2 [33,7–89,1]	$p_4 = 0,859$ $p_5 = 0,908$ $p_6 = 0,912$
$C_{min,ss}/D$ ривароксабана (нг/мл/мг), Me [C25–C75]	3,6 [2,2–5,7]	4,2 [2,2–7,1]	4,6 [2,3–5,4]	$p_4 = 0,690$ $p_5 = 0,603$ $p_6 = 0,912$
Протромбиновое время (с), Me [C25–C75]	14,1 [13,5–14,5]	14,0 [12,4–15,8]	15,9 [13,4–17,8]	$p_4 = 0,842$ $p_5 = 0,126$ $p_6 = 0,066$
Данные обо всех клинически значимых небольших кровотечениях в ответ на приём ривароксабана по данным анамнеза, абс. (%)	1/12 (8,3)	2/17 (11,8)	9/12 (75)	$p_4 = 0,765$ $p_5 = 0,001$ $p_6 = 0,001$

Примечание. абс. – абсолютное число; p_4 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин); p_5 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_6 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил).

Особенности межлекарственного взаимодействия ривароксабана и блокаторов кальциевых каналов в зависимости от генотипа ABCB1 (rs4148738)

В зависимости от генотипа ABCB1 (rs4148738) пациенты были разделены на три группы: группа 1 – носители дикого генотипа CC (n = 37); группа 2 – носители гетерозиготного генотипа CT (n = 63); группа 3 – носители гомозиготного генотипа TT (n = 28). Анализ по изучению особенностей межлекарственного взаимодействия проводился внутри каждой из групп в зависимости от сопутствующей терапии, так же, как и для предыдущего полиморфизма.

Группа 1. Носители дикого типа (CC) гена ABCB1 (rs4148738)

В зависимости от сопутствующей терапии мы разделили пациентов группы 1 (n = 37) на подгруппы: подгруппа 1 – 14 пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (медиана возраста – 88,0 [83,3–91,0] лет; 71,4 % женщин); подгруппа 2 – 14 пациентов, принимающих ривароксабан + амлодипин (медиана возраста – 88,0 [82,8–90,3] лет; 85,7 % женщин); подгруппа 3 – 9 пациентов, принимающих

ривароксабан + верапамил (медиана возраста – 89,0 [81,0–92,0] лет; 66,7 % женщин). Исходная характеристика пациентов в зависимости от генотипа rs4148738 (ABCB1) представлена в таблице 7. По основным параметрам пациенты в изучаемых группах были сопоставимы.

Среди носителей дикого типа (CC) гена ABCB1 (rs4148738), уровень C_{min,ss} ривароксабана был статистически значимо выше в группе пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил, в сравнении с группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (Me – 77,6 [47,4–115,3] против 29,4 [14,5–61,9] нг/мл; p = 0,014). В группе пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил, уровень C_{min,ss}/D ривароксабана был выше, чем в группе пациентов, не принимающих БКК в сочетании с ривароксабаном, однако без достижения статистической значимости (Me – 5,2 [2,3–7,7] против 2,0 [1,0–3,8] нг/мл/мг; p = 0,020). Статистически значимых различий в уровне ПВ и количестве пациентов, у которых встречались НР в виде клинически значимых небольших кровотечений, между сравниваемыми группами обнаружено не было (p > 0,017) (табл. 8).

**ТАБЛИЦА 7
ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ-НОСИТЕЛЕЙ ГЕНОТИПА CC ГЕНА ABCB1 (rs4148738)**

**TABLE 7
INITIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS CARRYING THE CC GENOTYPE OF THE ABCB1 GENE (rs4148738)**

Параметры	Генотип CC (n = 37) гена ABCB1 (rs4148738)					P
	Ривароксабан без БКК	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	Ривароксабан без БКК и ривароксабан + амлодипин	Ривароксабан и амлодипин и ривароксабан + верапамил	
Количество пациентов, абс. (%)	14/37 (37,85)	14/37 (37,85)	9/37 (24,3)	28/37 (75,7)	23/37 (62,2)	–
Возраст (лет), Me [C25–C75]	88,0 [83,3–91,0]	88,0 [82,8–90,3]	89,0 [81,0–92,0]	88,0 [83,3–90,75]	88,0 [82,0–91,0]	p ₄ = 0,982 p ₅ = 0,975 p ₆ = 0,926 p ₇ = 0,931 p ₈ = 0,963
Женщины, абс. (%)	10/14 (71,4)	12/14 (85,7)	6/9 (66,7)	22/28 (78,6)	18/23 (78,3)	p ₄ = 0,357 p ₅ = 0,809 p ₆ = 0,280 p ₇ = 0,469 p ₈ = 0,639
ИМТ (кг/м ²), Me [C25–C75]	29,1 [25,3–30,7]	28,6 [25,6–31,9]	28,6 [23,6–30,9]	29,1 [25,4–31,2]	28,6 [25,6–31,5]	p ₄ = 0,894 p ₅ = 0,804 p ₆ = 0,851 p ₇ = 0,789 p ₈ = 0,957
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы), Me [C25–C75]	4,5 [3,0–5,8]	6,0 [5,3–6,0]	6,0 [5,0–8,5]	5,0 [4,0–6,0]	6,0 [5,5–6,5]	p ₄ = 0,057 p ₅ = 0,064 p ₆ = 0,524 p ₇ = 0,129 p ₈ = 0,019
HAS-BLED (баллы), Me [C25–C75]	4,0 [2,3–5,0]	3,0 [3,0–3,0]	4,0 [2,0–5,0]	3,0 [3,0–4,8]	3,0 [3,0–4,0]	p ₄ = 0,208 p ₅ = 0,799 p ₆ = 0,284 p ₇ = 0,767 p ₈ = 0,295
Количество ЛС (баллы), Me [C25–C75]	6,0 [5,0–7,3]	7,0 [5,0–9,0]	6,0 [4,5–8,0]	6,0 [5,0–8,8]	6,0 [5,0–8,0]	p ₄ = 0,285 p ₅ = 0,877 p ₆ = 0,277 p ₇ = 0,614 p ₈ = 0,429

ТАБЛИЦА 7 (продолжение)

TABLE 7 (continued)

Количество ЛС ≥ 5 , абс. (%)	12/14 (85,7)	14/14 (100)	7/9 (77,8)	26/28 (92,9)	21/23 (91,3)	$p_4 = 0,142$ $p_5 = 0,624$ $p_6 = 0,065$ $p_7 = 0,205$ $p_8 = 0,595$
Доза ривароксабана 15 мг, абс. (%)	12/14 (85,7)	11/14 (78,6)	8/9 (88,9)	23/28 (82,1)	19/23 (82,6)	$p_4 = 0,622$ $p_5 = 0,825$ $p_6 = 0,524$ $p_7 = 0,633$ $p_8 = 0,804$
Доза ривароксабана 20 мг, абс. (%)	2/14 (14,3)	3/14 (21,4)	1/9 (11,1)	5/28 (17,9)	4/23 (17,4)	$p_4 = 0,622$ $p_5 = 0,825$ $p_6 = 0,524$ $p_7 = 0,633$ $p_8 = 0,804$
Креатинин (мкмоль/л), Ме [С25–С75]	106,5 [95,9–127,5]	99,2 [93,6–152,5]	102,0 [92,7–118,0]	121,0 [112,5–129,8]	99,2 [93,6–126,5]	$p_4 = 0,839$ $p_5 = 0,643$ $p_6 = 0,829$ $p_7 = 0,689$ $p_8 = 0,689$
Гемоглобин (г/л), Ме [С25–С75]	123,5 [114,8–140,3]	121,0 [104,8–125,5]	127,0 [119,0–133,6]	121,0 [112,5–130,8]	124,0 [112,0–128,0]	$p_4 = 0,246$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,159$ $p_7 = 0,453$ $p_8 = 0,411$
Тромбоциты ($10^9/л$), Ме [С25–С75]	247 [188,5–264,5]	239,5 [195,8–328,3]	202,0 [170,0–344,5]	246,0 [193,0–270,5]	220,0 [190,0–328,0]	$p_4 = 0,401$ $p_5 = 0,926$ $p_6 = 0,336$ $p_7 = 0,542$ $p_8 = 0,610$
Сопутствующие заболевания						
ИБС, абс. (%)	14/14 (100)	14/14 (100)	9/9 (100)	28/28 (100)	23/23 (100)	$p_4 = -$ $p_5 = -$ $p_6 = -$ $p_7 = -$ $p_8 = -$
Стенокардия напряжения, абс. (%)	12/14 (85,7)	13/14 (92,9)	8/9 (88,9)	25/28 (89,3)	21/23 (91,3)	$p_4 = 0,541$ $p_5 = 0,825$ $p_6 = 0,742$ $p_7 = 0,973$ $p_8 = 0,595$
Сердечная недостаточность, абс. (%)	14/14 (100)	13/14 (92,9)	8/9 (88,9)	27/28 (96,4)	21/23 (91,3)	$p_4 = 0,309$ $p_5 = 0,202$ $p_6 = 0,742$ $p_7 = 0,384$ $p_8 = 0,257$
Артериальная гипертензия, абс. (%)	13/14 (92,9)	13/14 (92,9)	8/9 (88,9)	26/28 (92,9)	21/23 (91,3)	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 0,742$ $p_6 = 0,742$ $p_7 = 0,704$ $p_8 = 0,867$
Перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	1/14 (7,1)	4/14 (28,6)	3/9 (33,3)	5/28 (17,9)	7/23 (30,4)	$p_4 = 0,139$ $p_5 = 0,106$ $p_6 = 0,809$ $p_7 = 0,327$ $p_8 = 0,095$
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	0/14 (0)	4/14 (28,6)	3/9 (33,3)	4/28 (14,3)	7/23 (30,4)	$p_4 = 0,031$ $p_5 = 0,021$ $p_6 = 0,809$ $p_7 = 0,204$ $p_8 = 0,022$
Бронхиальная астма, абс. (%)	0/14 (0)	1/14 (7,1)	2/9 (22,2)	1/28 (3,6)	3/23 (13)	$p_4 = 0,309$ $p_5 = 0,064$ $p_6 = 0,295$ $p_7 = 0,075$ $p_8 = 0,159$

ТАБЛИЦА 7 (продолжение)

TABLE 7 (continued)

Атеросклероз нижних конечностей, абс. (%)	0/14 (0)	2/14 (14,3)	1/9 (11,1)	2/28 (7,1)	3/23 (13)	$p_4 = 0,142$ $p_5 = 0,202$ $p_6 = 0,825$ $p_7 = 0,704$ $p_8 = 0,159$
Хронический бронхит, абс. (%)	5/14 (35,7)	4/14 (28,6)	4/9 (44,4)	9/28 (32,1)	8/23 (24,8)	$p_4 = 0,686$ $p_5 = 0,675$ $p_6 = 0,435$ $p_7 = 0,501$ $p_8 = 0,954$
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	5/14 (35,7)	5/14 (35,7)	0/9 (0)	10/28 (35,7)	5/23 (21,7)	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 0,043$ $p_6 = 0,043$ $p_7 = 0,036$ $p_8 = 0,353$
Индекс коморбидности Чарлсона (абс.), Ме [С25–С75]	10,5 [9,0–11,0]	10,0 [9,0–12,0]	11,0 [9,0–12,5]	10,0 [9,0–11,0]	10,0 [9,0–12,0]	$p_4 = 0,667$ $p_5 = 0,403$ $p_6 = 0,734$ $p_7 = 0,519$ $p_8 = 0,467$
СКФ (СКД-ЕPI) (мл/мин/1,73м ²), Ме [С25–С75]	41,2 [36,5–49,3]	43,3 [33,1–47,5]	44,6 [35,7–48,2]	42,2 [36,2–45,9]	44,1 [35,7–48,0]	$p_4 = 0,910$ $p_5 = 0,877$ $p_6 = 0,734$ $p_7 = 0,768$ $p_8 = 0,962$
ХБП С4 (СКФ < 30 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	1/14 (7,1)	3/14 (21,4)	0/9 (0)	4/28 (14,3)	3/23 (13,0)	$p_4 = 0,280$ $p_5 = 0,412$ $p_6 = 0,136$ $p_7 = 0,230$ $p_8 = 0,546$
СКФ при ХБП С4 (мл/мин/1,73 ²), Ме [С25–С75]	29,3	21,4 [19,5–21,4]	0	23,0 [19,9–28,3]	21,4 [19,5–21,4]	$p_4 = 0,500$ $p_5 = -$ $p_6 = -$ $p_7 = -$ $p_8 = 0,500$
ХБП С3Б (СКФ = 30–44 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	9/14 (64,3)	6/14 (42,9)	4/9 (44,4)	15/28 (53,6)	10/23 (43,5)	$p_4 = 0,256$ $p_5 = 0,349$ $p_6 = 0,940$ $p_7 = 0,634$ $p_8 = 0,270$
СКФ при ХБП С3Б (мл/мин/1,73 ²), Ме [С25–С75]	38,7 [36,3–42,7]	40,8 [36,5–44,1]	35,7 [34,3–37,2]	39,0 [36,7–43,5]	37,1 [35,7–44,1]	$p_4 = 0,456$ $p_5 = 0,106$ $p_6 = 0,067$ $p_7 = 0,049$ $p_8 = 1,000$
ХБП С3А (СКФ = 45–59 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	1/14 (7,1)	3/14 (21,4)	4/9 (44,4)	4/28 (14,3)	7/23 (30,4)	$p_4 = 0,280$ $p_5 = 0,034$ $p_6 = 0,242$ $p_7 = 0,056$ $p_8 = 0,236$
СКФ при ХБП С3А (мл/мин/1,73 ²), Ме [С25–С75]	45,8	46,1 [45,5–46,1]	46,5 [44,7–48,4]	45,9 [45,6–50,3]	47,9 [45,5–51,6]	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,629$ $p_7 = 0,686$ $p_8 = 0,667$
ХБП С2 (СКФ = 60–89 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	2/14 (14,3)	2/14 (14,3)	1/9 (11,1)	4/28 (14,3)	2/23 (8,7)	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 0,825$ $p_6 = 0,825$ $p_7 = 0,809$ $p_8 = 0,837$
СКФ при ХБП С2 (мл/мин/1,73 ²), Ме [С25–С75]	61,1 [59,9–61,1]	70,4 [59,7–70,4]	85,97	61,1 [59,8–76,4]	83,5 [81,1–83,5]	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 0,667$ $p_6 = 0,667$ $p_7 = 0,400$ $p_8 = 0,667$

ТАБЛИЦА 7 (продолжение)

TABLE 7 (continued)

ХБП С1 (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	1/14 (7,1)	0/14 (0)	0/9 (0)	1/28 (3,6)	–	$p_4 = 0,309$ $p_5 = 0,412$ $p_6 = –$ $p_7 = 0,565$ $p_8 = 0,204$
СКФ при ХБП С1 (мл/мин/1,73 ²), Me [C25–C75]	96,9	0	0	96,96	–	$p_4 = –$ $p_5 = –$ $p_6 = –$ $p_7 = –$ $p_8 = –$

Примечание. абс. – абсолютное число; p_4 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин); p_5 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_6 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_7 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, + пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_8 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании со всеми БКК (амлодипин + верапамил); ИМТ – индекс массы тела; CHA2DS2-VASc – шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (Congestive heart failure; Hypertension; Age ≥ 75 years; Diabetes mellitus; prior Stroke or TIA or thromboembolism; Vascular disease; Age 65–74 years; Sex Category); HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии (Hypertension; Abnormal renal-liver function; Stroke; Bleeding history or predisposition; Labile international normalized ratio; Elderly (65 years); Drugs or alcohol concomitantly); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

ТАБЛИЦА 8
ОСОБЕННОСТИ МЕЖЛЕКАРСТВЕННОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ-НОСИТЕЛЕЙ
ГЕНОТИПА СС ГЕНА ABCB1 (rs4148738)

TABLE 8
FEATURES OF DRUG-DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS
CARRYING THE CC GENOTYPE OF THE ABCB1 GENE
(rs4148738)

Параметры	Генотип СС (n = 37) гена ABCB1 (rs4148738)			P
	Ривароксабан без БКК	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	
Количество пациентов, абс. (%)	14/37 (37,85)	14/37 (37,85)	9/37 (24,3)	–
$C_{min,ss}$ ривароксабана (нг/мл), Me [C25–C75]	29,4 [14,5–61,9]	71,2 [28,3–102,8]	77,6 [47,4–115,3]	$p_4 = 0,081$ $p_5 = 0,014$ $p_6 = 0,571$
$C_{min,ss}/D$ ривароксабана (нг/мл/мг), Me [C25–C75]	2,0 [1,0–3,8]	4,6 [1,9–6,9]	5,2 [2,3–7,7]	$p_4 = 0,098$ $p_5 = 0,020$ $p_6 = 0,378$
Протромбиновое время (с), Me [C25–C75]	12,7 [12,3–14,2]	13,3 [12,2–14,7]	13,5 [13,1–15,6]	$p_4 = 0,581$ $p_5 = 0,243$ $p_6 = 0,488$
Данные обо всех клинически значимых небольших кровотечениях в ответ на приём ривароксабана по данным анамнеза, абс. (%)	1/14 (7,1)	1/14 (7,1)	1/9 (11,1)	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 0,742$ $p_6 = 0,742$

Примечание. абс. – абсолютное число; p_4 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин); p_5 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_6 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил).

Группа 2. Носители гетерозиготного типа (СТ) гена ABCB1 (rs4148738)

В зависимости от сопутствующей терапии мы разделили пациентов группы 2 (n = 63) на подгруппы: подгруппа 1 – 24 пациента, принимающих ривароксабан без БКК (медиана возраста – 88,0 [83,0–91,0] лет; 70,8 % женщин); подгруппа 2 – 27 пациентов, принимающих ривароксабан + амлодипин (медиана возраста – 86,0 [83,0–88,0] лет; 81,5 % женщин); подгруппа 3 – 12 пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил (медиана возраста – 88,5 [81,3–90,0] лет; 75,0 % женщин). Исходная характеристика пациентов в зависимости от генотипа rs4148738 (ABCB1) представлена в таблице 9. По основным параметрам пациенты в изучаемых группах были сопоставимы.

Среди носителей гетерозиготного типа (СТ) гена ABCB1 (rs4148738), уровни $C_{min,ss}$ ривароксабана и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана были выше в группе пациентов, которые принимали ривароксабан + верапамил и ривароксабан + амлодипин, чем в группе пациентов, не принимающих БКК в сочетании с ривароксабаном, однако эти различия не достигли статистической значимости (табл. 10). Уровень ПВ был выше в группе пациентов, которые принимали ривароксабан + верапамил, чем в группе пациентов, не принимающих БКК в сочетании с ривароксабаном, однако эти различия также не достигли статистической значимости (14,6 [13,5–16,8] против 14,0 [12,8–14,5] с; $p = 0,083$) (табл. 10). Различий в количестве пациентов, у которых встречались НР в виде клинически значимых небольших кровотечений, между сравниваемыми группами обнаружено не было ($p > 0,017$) (табл. 10).

ТАБЛИЦА 9
ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ,
НОСИТЕЛЕЙ ГЕНОТИПА СТ ГЕНА ABCB1 (rs4148738)

TABLE 9
INITIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS CARRYING
THE CT GENOTYPE OF THE ABCB1 GENE (rs4148738)

Параметры	Генотип СТ (n = 63) гена ABCB1 (rs4148738)					p
	Ривароксабан без БКК	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	Ривароксабан без БКК и ривароксабан + амлодипин	Ривароксабан и амлодипин и ривароксабан + верапамил	
Количество пациентов, абс. (%)	24/63 (38,1)	27/63 (42,9)	12/63 (19)	51/63 (81)	39/63 (61,9)	-
Возраст (лет), Me [C25-C75]	88,0 [83,0-91,0]	86,0 [83,0-88,0]	88,5 [81,3-90,0]	87,0 [83,0-90,0]	87,0 [82,0-89,0]	p ₄ = 0,320 p ₅ = 0,908 p ₆ = 0,391 p ₇ = 0,661 p ₈ = 0,756
Женщины, абс. (%)	17/24 (70,8)	22/27 (81,5)	9/12 (75,0)	39/51 (76,5)	31/39 (79,5)	p ₄ = 0,371 p ₅ = 0,792 p ₆ = 0,644 p ₇ = 0,914 p ₈ = 0,434
ИМТ (кг/м ²), Me [C25-C75]	28,5 [25,5-31,1]	30,1 [25,6-31,4]	31,3 [24,1-32,8]	29,0 [25,6-31,2]	30,4 [25,0-31,8]	p ₄ = 0,695 p ₅ = 0,440 p ₆ = 0,786 p ₇ = 0,554 p ₈ = 0,523
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы), Me [C25-C75]	6 [5-7]	6,0 [5,0-8,0]	5,5 [5,0-8,0]	6,0 [5,0-7,0]	6,0 [5,0-8,0]	p ₄ = 0,669 p ₅ = 0,914 p ₆ = 0,603 p ₇ = 0,715 p ₈ = 0,789
HAS-BLED (баллы), Me [C25-C75]	3 [2-3]	3,0 [3,0-3,75]	3,0 [2,75-4,0]	3,0 [3,0-3,0]	3,0 [3,0-4,0]	p ₄ = 0,708 p ₅ = 0,604 p ₆ = 0,812 p ₇ = 0,669 p ₈ = 0,568
Количество ЛС (баллы), Me [C25-C75]	6 [5-7]	7,0 [6,0-9,0]	6,0 [5,25-7,0]	6,0 [5,0-8,0]	7,0 [6,0-8,0]	p ₄ = 0,019 p ₅ = 0,753 p ₆ = 0,080 p ₇ = 0,396 p ₈ = 0,056
Количество ЛС ≥ 5, абс. (%)	20/24 (83,3)	25/27 (92,6)	10/12 (83,3)	45/51 (88,2)	35/39 (89,7)	p ₄ = 0,306 p ₅ = 1,000 p ₆ = 0,379 p ₇ = 0,646 p ₈ = 0,244
Доза ривароксабана 15 мг, абс. (%)	21/24 (87,5)	24/27 (88,9)	11/12 (91,7)	45/51 (88,2)	35/39 (89,7)	p ₄ = 0,878 p ₅ = 0,708 p ₆ = 0,792 p ₇ = 0,734 p ₈ = 0,783
Доза ривароксабана 20 мг, абс. (%)	3/24 (12,5)	3/27 (11,1)	1/12 (8,3)	6/51 (11,8)	3/39 (7,7)	p ₄ = 0,878 p ₅ = 0,708 p ₆ = 0,792 p ₇ = 0,734 p ₈ = 0,783
Креатинин (мкмоль/л), Me [C25-C75]	104,0 [89,5-124,3]	97,9 [83,6-122,0]	92,3 [83,6-101,5]	98,1 [86,0-122,0]	94,7 [83,6-110,0]	p ₄ = 0,336 p ₅ = 0,146 p ₆ = 0,578 p ₇ = 0,270 p ₈ = 0,179

ТАБЛИЦА 9 (продолжение)

TABLE 9 (continued)

Гемоглобин (г/л), Ме [C25–C75]	123,0 [110,3–136,0]	125,0 [113,0–129,0]	124,5 [101,5–132,3]	125,0 [112,0–132,0]	125,0 [112,0–130,0]	$p_4 = 0,799$ $p_5 = 0,497$ $p_6 = 0,869$ $p_7 = 0,649$ $p_8 = 0,630$
Тромбоциты ($10^9/л$), Ме [C25–C75]	215,0 [160,5–259,0]	236,0 [190,0–305,0]	194,5 [161,3–260,5]	224,0 [175,0–276,0]	222,0 [178,0–293,0]	$p_4 = 0,122$ $p_5 = 0,987$ $p_6 = 0,168$ $p_7 = 0,436$ $p_8 = 0,240$
Сопутствующие заболевания						
ИБС, абс. (%)	24/24 (100)	27/27 (100)	12/12 (100)	51/51 (100)	39/39 (100)	$p_4 = -$ $p_5 = -$ $p_6 = -$ $p_7 = -$ $p_8 = -$
Стенокардия напряжения, абс. (%)	21/24 (87,5)	20/27 (74,1)	9/12 (75)	41/51 (80,4)	29/39 (74,4)	$p_4 = 0,228$ $p_5 = 0,343$ $p_6 = 0,951$ $p_7 = 0,678$ $p_8 = 0,211$
Сердечная недостаточность, абс. (%)	23/24 (95,8)	25/27 (92,6)	10/12 (83,3)	48/51 (94,1)	35/39 (89,7)	$p_4 = 0,623$ $p_5 = 0,201$ $p_6 = 0,379$ $p_7 = 0,214$ $p_8 = 0,385$
Артериальная гипертензия, абс. (%)	23/24 (95,8)	26/27 (96,3)	11/12 (91,7)	49/51 (96,1)	37/39 (94,9)	$p_4 = 0,932$ $p_5 = 0,607$ $p_6 = 0,545$ $p_7 = 0,518$ $p_8 = 0,862$
Перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	9/24 (37,5)	6/27 (22,2)	3/12 (25)	15/51 (29,4)	9/39 (23,1)	$p_4 = 0,232$ $p_5 = 0,453$ $p_6 = 0,849$ $p_7 = 0,761$ $p_8 = 0,218$
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	6/24 (25,0)	6/27 (22,2)	3/12 (25)	12/51 (23,5)	9/39 (23,1)	$p_4 = 0,815$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,849$ $p_7 = 0,914$ $p_8 = 0,862$
Бронхиальная астма, абс. (%)	0/24 (0)	0/27 (0)	2/12 (16,7)	0/51 (0)	2/39 (5,1)	$p_4 = -$ $p_5 = 0,040$ $p_6 = 0,029$ $p_7 = 0,003$ $p_8 = 0,260$
Атеросклероз нижних конечностей, абс. (%)	3/24 (12,5)	7/27 (25,9)	4/12 (33,3)	10/51 (19,6)	11/39 (28,2)	$p_4 = 0,228$ $p_5 = 0,137$ $p_6 = 0,635$ $p_7 = 0,303$ $p_8 = 0,145$
Хронический бронхит, абс. (%)	11/24 (45,8)	9/27 (33,3)	5/12 (41,7)	20/51 (39,2)	14/39 (35,9)	$p_4 = 0,361$ $p_5 = 0,813$ $p_6 = 0,617$ $p_7 = 0,876$ $p_8 = 0,434$
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	7/24 (29,2)	7/27 (25,9)	3/12 (25)	14/51 (27,5)	10/39 (25,6)	$p_4 = 0,796$ $p_5 = 0,792$ $p_6 = 0,951$ $p_7 = 0,863$ $p_8 = 0,759$

ТАБЛИЦА 9 (продолжение)

TABLE 9 (continued)

Индекс коморбидности Чарлсона (абс.), Me [C25–C75]	10,0 [9,3–11,0]	10,0 [9,0–11,0]	10,0 [9,0–11,0]	10,0 [9,0–11,0]	10,0 [9,0–11,0]	$p_4 = 0,369$ $p_5 = 0,631$ $p_6 = 0,916$ $p_7 = 0,844$ $p_8 = 0,240$
СКФ (СКД-ЕРІ) (мл/мин/1,73м ²), Me [C25–C75]	41,2 [36,5–49,3]	43,3 [33,1–47,5]	44,6 [35,7–48,2]	42,2 [36,2–45,9]	51,8 [40,5–56,0]	$p_4 = 0,910$ $p_5 = 0,877$ $p_6 = 0,734$ $p_7 = 0,768$ $p_8 = 0,374$
ХБП С4 (СКФ < 30 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	2/24 (8,3)	3/27 (11,1)	1/12 (8,3)	5/51 (9,8)	4/39 (10,3)	$p_4 = 0,739$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,792$ $p_7 = 0,876$ $p_8 = 0,801$
СКФ при ХБП С4 (мл/мин/1,73 ²), Me [C25–C75]	29,3	21,4 [19,5–21,4]	0	23,0 [19,9–28,3]	28,9 [26,9–29,5]	$p_4 = 0,500$ $p_5 = -$ $p_6 = -$ $p_7 = -$ $p_8 = 0,800$
ХБП С3Б (СКФ = 30–44 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	8/24 (33,3)	9/27 (33,3)	1/12 (8,3)	17/51 (33,3)	10/39 (25,6)	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 0,102$ $p_6 = 0,099$ $p_7 = 0,085$ $p_8 = 0,512$
СКФ при ХБП С3Б (мл/мин/1,73 ²), Me [C25–C75]	38,7 [36,3–42,7]	40,8 [36,5–44,1]	35,7 [34,3–37,2]	39,0 [36,7–43,5]	38,0 [34,2–41,9]	$p_4 = 0,456$ $p_5 = 0,106$ $p_6 = 0,067$ $p_7 = 0,049$ $p_8 = 0,897$
ХБП С3А (СКФ = 45–59 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	13/24 (54,2)	11/27 (40,7)	8/12 (66,7)	24/51 (47,1)	19/39 (48,7)	$p_4 = 0,338$ $p_5 = 0,473$ $p_6 = 0,135$ $p_7 = 0,222$ $p_8 = 0,674$
СКФ при ХБП С3А (мл/мин/1,73 ²), Me [C25–C75]	45,8	46,1 [45,5–46,1]	46,5 [44,7–48,4]	45,9 [45,6–50,3]	53,9 [50,5–55,8]	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,629$ $p_7 = 0,686$ $p_8 = 0,077$
ХБП С2 (СКФ = 60–89 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	1/24 (4,2)	4/27 (14,8)	2/12 (16,7)	5/51 (9,8)	6/39 (15,4)	$p_4 = 0,202$ $p_5 = 0,201$ $p_6 = 0,882$ $p_7 = 0,496$ $p_8 = 0,169$
СКФ при ХБП С2 (мл/мин/1,73 ²), Me [C25–C75]	61,1 [59,9–61,1]	70,4 [59,7–70,4]	85,97	61,1 [59,8–76,4]	66,1 [63,4–69,2]	$p_4 = 1,000$ $p_5 = 0,667$ $p_6 = 0,667$ $p_7 = 0,400$ $p_8 = 0,286$
ХБП С1 (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	–	–	–	–	–	–
СКФ при ХБП С1 (мл/мин/1,73 ²), Me [C25–C75]	96,6	96,9	0	0	–	$p_4 = -$ $p_5 = -$ $p_6 = -$ $p_7 = -$ $p_8 = -$

Примечание. абс. – абсолютное число; p_4 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин); p_5 – различия между различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_6 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_7 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, + пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_8 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании со всеми БКК (амлодипин + верапамил); ИМТ – индекс массы тела; CHA2DS2-VASc – шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (Congestive heart failure; Hypertension; Age ≥ 75 years; Diabetes mellitus; prior Stroke or TIA or thromboembolism; Vascular disease; Age 65–74 years; Sex Category); HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии (Hypertension; Abnormal renal-liver function; Stroke; Bleeding history or predisposition; Labile international normalized ratio; Elderly (65 years); Drugs or alcohol concomitantly); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Группа 3. Носители гомозиготного типа (ТТ) гена ABCB1 (rs4148738)

В зависимости от сопутствующей терапии мы разделили пациентов группы 3 ($n = 28$) на подгруппы: подгруппа 1 – 9 пациентов, принимающих ривароксабан без БКК (медиана возраста – 88,0 [84,0–89,5] лет; 77,8 % женщин); подгруппа 2 – 10 пациентов, принимающих ривароксабан + амлодипин (медиана возраста – 84,0 [81,8–89,3] лет; 100 % женщин); подгруппа 3 – 9 пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил (медиана возраста – 88,0 [86,0–92,0] лет; 33,3 % женщин). Исходная характеристика пациентов в зависимости от генотипа rs4148738 (*ABCB1*) представлена в таблице 11. Среди пациентов подгруппы 3 (ривароксабан + верапамил) была выше доля женщин, у них был выше уровень креатинина и ниже уровень гемоглобина, чем в подгруппе 2 (ривароксабан + амлодипин), а также они имели более высокий индекс ко-

морбидности Чарлсона, чем пациенты в подгруппе 1 (ривароксабан без БКК). По остальным параметрам пациенты в изучаемых подгруппах были сопоставимы.

Среди носителей гомозиготного типа (ТТ) гена *ABCB1* (rs4148738), уровень $C_{\min,ss}$ ривароксабана, $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана и ПВ был выше у пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил в сравнении со всеми исследуемыми группами, но без достижения статистической значимости различий. НР в виде клинически значимых небольших кровотечений встречались довольно часто – в 77,8 % случаев в группе пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил, и этот показатель был статистически значимо выше в сравнении с группой пациентов, не принимающих БКК в сочетании с ривароксабаном (11,1 %; $p = 0,004$), а в сравнении с группой пациентов, принимающих ривароксабан + амлодипин, разница достигла статистической значимости (30 %; $p = 0,037$) (табл. 12).

ТАБЛИЦА 10
ОСОБЕННОСТИ МЕЖЛЕКАРСТВЕННОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ-НОСИТЕЛЕЙ
ГЕНОТИПА СТ ГЕНА ABCB1 (rs4148738)

TABLE 10
FEATURES OF DRUG-DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS
CARRYING THE CT GENOTYPE OF THE ABCB1 GENE
(rs4148738)

Параметры	Генотип СТ ($n = 63$) гена <i>ABCB1</i> (rs4148738)			<i>P</i>
	Ривароксабан без БКК	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	
Количество пациентов, абс. (%)	24/63 (38,1)	27/63 (42,9)	12/63 (19)	–
$C_{\min,ss}$ ривароксабана (нг/мл), Ме [С25–С75]	41,7 [25,4–58,2]	56,4 [29,3–91,3]	56,0 [34,1–114,2]	$p_4 = 0,093$ $p_5 = 0,112$ $p_6 = 0,738$
$C_{\min,ss}/D$ ривароксабана (нг/мл/мг), Ме [С25–С75]	2,6 [1,7–3,4]	3,8 [2,0–4,6]	3,7 [2,1–7,6]	$p_4 = 0,093$ $p_5 = 0,131$ $p_6 = 0,715$
Протромбиновое время (с), Ме [С25–С75]	14,0 [12,7–14,5]	13,3 [12,6–14,6]	14,6 [13,5–16,8]	$p_4 = 0,962$ $p_5 = 0,083$ $p_6 = 0,117$
Данные обо всех клинически значимых небольших кровотечениях в ответ на приём ривароксабана по данным анамнеза, абс. (%)	4/24 (16,7)	3/27 (11,1)	2/12 (16,7)	$p_4 = 0,565$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,632$

Примечание. абс. – абсолютное число; p_4 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин); p_5 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_6 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил).

ТАБЛИЦА 11
ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ,
НОСИТЕЛЕЙ ГЕНОТИПА ТТ ГЕНА ABCB1 (rs4148738)

TABLE 11
INITIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS CARRYING
THE TT GENOTYPE OF THE ABCB1 GENE (rs4148738)

Параметры	Генотип ТТ ($n = 28$) гена <i>ABCB1</i> (rs4148738)					<i>P</i>
	Ривароксабан без БКК	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	Ривароксабан без БКК и ривароксабан + амлодипин	Ривароксабан и амлодипин и ривароксабан + верапамил	
Количество пациентов, абс. (%)	9/28 (32,1)	10/28 (35,8)	9/28 (32,1)	19/28 (67,9)	19/28 (67,9)	–
Возраст (лет), Ме [С25–С75]	88,0 [84,0–89,5]	84,0 [81,8–89,3]	88,0 [86,0–92,0]	86,0 [82,0–89,0]	87,0 [83,0–90,0]	$p_4 = 0,400$ $p_5 = 0,666$ $p_6 = 0,113$ $p_7 = 0,243$ $p_8 = 0,809$

ТАБЛИЦА 11 (продолжение)

TABLE 11 (continued)

Женщины, абс. (%)	7/9 (77,8)	10/10 (100)	3/9 (33,3)	17/19 (89,5)	13/19 (68,4)	$p_4 = 0,115$ $p_5 = 0,058$ $p_6 = 0,002$ $p_7 = 0,002$ $p_8 = 0,609$
ИМТ (кг/м ²), Ме [С25–С75]	25,6 [23,9–32,6]	27,0 [23,8–33,7]	26,8 [25,0–30,1]	26,9 [24,2–33,1]	26,9 [24,7–31,1]	$p_4 = 0,968$ $p_5 = 0,931$ $p_6 = 0,604$ $p_7 = 0,699$ $p_8 = 1,000$
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы), Ме [С25–С75]	6,0 [5,0–7,0]	6,0 [4,0–6,5]	6,0 [5,3–7,0]	6,0 [5,0–8,0]	6,0 [5,0–7,0]	$p_4 = 0,639$ $p_5 = 0,694$ $p_6 = 0,435$ $p_7 = 0,473$ $p_8 = 1,000$
HAS-BLED (баллы), Ме [С25–С75]	3,0 [1,75–4,5]	3,0 [3,0–4,5]	3,0 [2,0–4,0]	3,0 [3,0–4,0]	3,0 [5,0–7,0]	$p_4 = 0,429$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,222$ $p_7 = 0,442$ $p_8 = 0,765$
Количество ЛС (баллы), Ме [С25–С75]	6,0 [4,0–8,0]	7,0 [6,0–8,0]	6,0 [4,0–9,0]	6,0 [5,0–8,0]	7,0 [6,0–8,0]	$p_4 = 0,243$ $p_5 = 0,666$ $p_6 = 0,842$ $p_7 = 0,923$ $p_8 = 0,332$
Количество ЛС ≥ 5 , абс. (%)	6/9 (66,7)	10/10 (100)	6/9 (66,7)	16/19 (84,2)	16/19 (84,2)	$p_4 = 0,047$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 0,047$ $p_7 = 0,291$ $p_8 = 0,291$
Доза ривароксабана 15 мг, абс. (%)	7/9 (77,8)	9/10 (90)	8/9 (88,9)	16/19 (84,2)	17/19 (89,5)	$p_4 = 0,466$ $p_5 = 0,527$ $p_6 = 0,937$ $p_7 = 0,741$ $p_8 = 0,409$
Доза ривароксабана 20 мг, абс. (%)	2/9 (22,2)	1/10 (10)	1/9 (11,1)	3/19 (15,8)	2/19 (10,5)	$p_4 = 0,466$ $p_5 = 0,527$ $p_6 = 0,937$ $p_7 = 0,741$ $p_8 = 0,409$
Креатинин (мкмоль/л), Ме [С25–С75]	97,0 [84,9–117,5]	89,7 [85,0–95,5]	112 [98,6–146,5]	92,9 [85,6–97,7]	94,8 [86,9–112,0]	$p_4 = 0,156$ $p_5 = 0,161$ $p_6 = 0,006$ $p_7 = 0,014$ $p_8 = 0,962$
Гемоглобин (г/л), Ме [С25–С75]	132,5 [98,0–144,3]	132,5 [117,8–138,0]	110 [106–117]	132,5 [115,5–138,0]	119,0 [110,0–136,0]	$p_4 = 0,762$ $p_5 = 0,277$ $p_6 = 0,01$ $p_7 = 0,027$ $p_8 = 0,696$
Тромбоциты (10 ⁹ /л), Ме [С25–С75]	264,5 [201,3–296,8]	208 [172,0–275,0]	216 [165–256]	215,0 [189,3–290,8]	213,0 [175,0–264,0]	$p_4 = 0,146$ $p_5 = 0,093$ $p_6 = 0,905$ $p_7 = 0,322$ $p_8 = 0,066$
Сопутствующие заболевания						
ИБС, абс. (%)	8/9 (88,9)	10/10 (100)	9/9 (100)	18/19 (94,7)	19/19 (100)	$p_4 = 0,279$ $p_5 = 0,303$ $p_6 = -$ $p_7 = 0,483$ $p_8 = 0,139$
Стенокардия напряжения, абс. (%)	5/9 (55,6)	7/10 (70)	8/9 (88,9)	12/19 (63,2)	15/19 (78,9)	$p_4 = 0,515$ $p_5 = 0,114$ $p_6 = 0,313$ $p_7 = 0,159$ $p_8 = 0,201$

ТАБЛИЦА 11 (продолжение)

TABLE 11 (continued)

Сердечная недостаточность, абс. (%)	8/9 (88,9)	10/10 (100)	9/9 (100)	18/19 (94,7)	19/19 (100)	$p_4 = 0,279$ $p_5 = 0,303$ $p_6 = -$ $p_7 = 0,483$ $p_8 = 0,139$
Артериальная гипертензия, абс. (%)	9/9 (100)	9/10 (90)	8/9 (88,9)	18/19 (94,7)	17/19 (89,5)	$p_4 = 0,330$ $p_5 = 0,303$ $p_6 = 0,937$ $p_7 = 0,575$ $p_8 = 0,312$
Перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	2/9 (22,2)	4/10 (40)	3/9 (33,3)	6/19 (31,6)	7/19 (36,8)	$p_4 = 0,405$ $p_5 = 0,599$ $p_6 = 0,764$ $p_7 = 0,926$ $p_8 = 0,439$
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	0/9 (0)	3/10 (30)	3/9 (33,3)	3/19 (15,8)	6/19 (31,6)	$p_4 = 0,073$ $p_5 = 0,058$ $p_6 = 0,876$ $p_7 = 0,291$ $p_8 = 0,057$
Бронхиальная астма, абс. (%)	1/9 (11,1)	1/10 (10)	2/9 (22,2)	2/19 (10,5)	3/19 (15,8)	$p_4 = 0,937$ $p_5 = 0,527$ $p_6 = 0,466$ $p_7 = 0,409$ $p_8 = 0,741$
Атеросклероз нижних конечностей, абс. (%)	0/9 (0)	2/10 (20)	4/9 (44,4)	2/19 (10,5)	6/19 (31,6)	$p_4 = 0,156$ $p_5 = 0,023$ $p_6 = 0,252$ $p_7 = 0,041$ $p_8 = 0,057$
Хронический бронхит, абс. (%)	2/9 (22,2)	2/10 (20)	0/9 (0)	4/19 (21,1)	2/19 (10,5)	$p_4 = 0,906$ $p_5 = 0,134$ $p_6 = 0,156$ $p_7 = 0,137$ $p_8 = 0,409$
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	0/9 (0)	3/10 (30)	3/9 (33,3)	3/19 (15,8)	6/19 (31,6)	$p_4 = 0,073$ $p_5 = 0,058$ $p_6 = 0,876$ $p_7 = 0,291$ $p_8 = 0,057$
Индекс коморбидности Чарлсона (абс.), Ме [С25–С75]	9,0 [9,0–9,5]	10,0 [9,0–12,3]	12,0 [10,0–15,5]	10,0 [9,0–11,0]	12,0 [10,0–13,0]	$p_4 = 0,156$ $p_5 = 0,001$ $p_6 = 0,079$ $p_7 = 0,004$ $p_8 = 0,007$
СКФ (СКД-EPI) (мл/мин/1,73м ²), Ме [С25–С75]	47,9 [39,4–59,3]	50,4 [46,8–54,5]	46,8 [37,5–52,4]	48,0 [45,7–56,7]	49,5 [45,4–52,5]	$p_4 = 0,497$ $p_5 = 0,546$ $p_6 = 0,243$ $p_7 = 0,285$ $p_8 = 0,962$
ХБП С4 (СКФ < 30 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	0/9 (0)	0/10 (0)	1/9 (11,1)	0/19 (0)	1/19 (5,3)	$p_4 = -$ $p_5 = 0,303$ $p_6 = 0,279$ $p_7 = 0,139$ $p_8 = 0,483$
СКФ при ХБП С4 (мл/мин/1,73 ²), Ме [С25–С75]	0	0	26,8	0	26,81	$p_4 = -$ $p_5 = -$ $p_6 = -$ $p_7 = -$ $p_8 = -$
ХБП С3Б (СКФ = 30–44 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	3/9 (33,3)	1/10 (10)	2/9 (22,2)	4/19 (21,1)	3/19 (15,8)	$p_4 = 0,213$ $p_5 = 0,599$ $p_6 = 0,466$ $p_7 = 0,944$ $p_8 = 0,291$

ТАБЛИЦА 11 (продолжение)

TABLE 11 (continued)

СКФ при ХБП СЗБ (мл/мин/1,73 ²), Ме [C25–C75]	38,6 [34,4–38,6]	41,1	37,4 [36,4–37,4]	39,4 [35,4–40,9]	38,4 [36,4–38,4]	$p_4 = 0,500$ $p_5 = 1,000$ $p_6 = 1,000$ $p_7 = -$ $p_8 = 1,000$
ХБП СЗА (СКФ = 45–59 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	5/9 (55,6)	8/10 (80)	6/9 (66,7)	13/19 (68,4)	14/19 (73,7)	$p_4 = 0,252$ $p_5 = 0,629$ $p_6 = 0,510$ $p_7 = 0,926$ $p_8 = 0,337$
СКФ при ХБП СЗА (мл/мин/1,73 ²), Ме [C25–C75]	48,0 [46,8–59,3]	50,4 [47,1–53,1]	51,6 [46,5–53,2]	49,5 [47,4–55,2]	50,9 [46,9–52,8]	$p_4 = 0,833$ $p_5 = 0,792$ $p_6 = 1,000$ $p_7 = 0,533$ $p_8 = 0,754$
ХБП С2 (СКФ = 60–89 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	1/9 (11,1)	1/10 (10)	0/9 (0)	2/19 (10,5)	1/19 (5,3)	$p_4 = 0,937$ $p_5 = 0,303$ $p_6 = 0,330$ $p_7 = 0,312$ $p_8 = 0,575$
СКФ при ХБП С2 (мл/мин/1,73 ²), Ме [C25–C75]	61,1	65,1	0	63,1 [61,1–68,1]	65,05	$p_4 = 1,000$ $p_5 = -$ $p_6 = -$ $p_7 = 0,898$ $p_8 = 1,000$
ХБП С1 (СКФ \geq 90 мл/мин/1,73 ²), абс. (%)	-	-	--	-	-	-
СКФ при ХБП С1 (мл/мин/1,73 ²), Ме [C25–C75]	-	-	-	-	-	-

Примечание. абс. – абсолютное число; p_4 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин); p_5 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_6 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_7 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, + пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_8 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании со всеми БКК (амлодипин + верапамил); ИМТ – индекс массы тела; CHA2DS2-VASc – шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (Congestive heart failure; Hypertension; Age \geq 75 years; Diabetes mellitus; prior Stroke or TIA or thromboembolism; Vascular disease; Age 65–74 years; Sex Category); HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии (Hypertension; Abnormal renal-liver function; Stroke; Bleeding history or predisposition; Labile international normalized ratio; Elderly (65 years); Drugs or alcohol concomitantly); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

ТАБЛИЦА 12
ОСОБЕННОСТИ МЕЖЛЕКАРСТВЕННОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ-НОСИТЕЛЕЙ
ГЕНОТИПА ТТ ГЕНА ABCB1 (rs4148738)

TABLE 12
FEATURES OF DRUG-DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS
CARRYING THE TT GENOTYPE OF THE ABCB1 GENE
(rs4148738)

Параметры	Генотип ТТ (n = 28) гена ABCB1 (rs4148738)			p
	Ривароксабан без БКК	Ривароксабан и амлодипин	Ривароксабан и верапамил	
Количество пациентов, абс. (%)	9/28 (32,1)	10/28 (35,8)	9/28 (32,1)	-
$C_{min,ss}$ ривароксабана (нг/мл), Ме [C25–C75]	66,0 [36,4–103,1]	45,1 [20,1–52,8]	82,2 [49,8–120,95]	$p_4 = 0,165$ $p_5 = 0,508$ $p_6 = 0,022$
$C_{min,ss}/D$ ривароксабана (нг/мл/мг), Ме [C25–C75]	3,8 [2,3–6,9]	3,0 [1,2–3,5]	5,1 [3,3–8,1]	$p_4 = 0,221$ $p_5 = 0,402$ $p_6 = 0,022$
Протромбиновое время (с), Ме [C25–C75]	14,2 [13,6–14,5]	13,1 [12,3–14,6]	17,4 [13,6–18,5]	$p_4 = 0,252$ $p_5 = 0,046$ $p_6 = 0,027$
Данные обо всех клинически значимых небольших кровотечениях в ответ на приём ривароксабана по данным анамнеза, абс. (%)	1/9 (11,1)	3/10 (30)	7/9 (77,8)	$p_4 = 0,313$ $p_5 = 0,004$ $p_6 = 0,037$

Примечание. абс. – абсолютное число; p_4 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин); p_5 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан без БКК, и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил); p_6 – различия между группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с ДБКК (амлодипин), и группой пациентов, принимающих ривароксабан в сочетании с неДБКК (верапамил).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные показывают, что у пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП и носителей дикого генотипа (CC) гена *ABCB1* (rs1045642) совместное применение ривароксабана с БКК (амлодипин или верапамил), которые способны вступать в межлекарственное взаимодействие с ривароксабаном, приводило к более высоким значениям $C_{\min, ss}$ ривароксабана в сравнении с пациентами, не принимающими БКК. У носителей гетерозиготного генотипа (CT) гена *ABCB1* (rs1045642) совместное применение ривароксабана с верапамилом (сильного ингибитора P-гр и умеренного ингибитора CYP3A4) приводило к более высоким значениям $C_{\min, ss}$ ривароксабана в сравнении с пациентами, не принимающими БКК, и в сравнении с пациентами, принимающими ривароксабан и амлодипин (потенциально возможные межлекарственные взаимодействия за счёт конкурентной борьбы субстратов за места связывания на клеточных мембранах). У носителей гомозиготного генотипа (TT) гена *ABCB1* (rs1045642) совместное применение ривароксабана с верапамилом в большинстве случаев ассоциировалось с НР в виде клинически значимых небольших кровотечений (до 75 %), причём их количество было статистически значимо выше в сравнении с пациентами, не принимающими БКК, и в сравнении с пациентами, принимающими ривароксабан и амлодипин.

У пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП и пациентов-носителей дикого генотипа (CC) гена *ABCB1* (rs4148738) совместное применение ривароксабана с верапамилом приводило к более высоким значениям $C_{\min, ss}$ ривароксабана в сравнении с пациентами, не принимающими БКК в сочетании с ривароксабаном. У носителей гетерозиготного генотипа (CT) гена *ABCB1* (rs4148738) совместное применение ривароксабана с БКК не приводило к статистически значимым различиям между исследуемыми показателями. У носителей гомозиготного генотипа (TT) гена *ABCB1* (rs4148738) совместное применение ривароксабана с верапамилом приводило к статистически более высокому значению НР в виде клинически значимых небольших кровотечений в сравнении с группой пациентов, не принимающих БКК в сочетании с ривароксабаном (до 78 %).

Хотелось бы обратить внимание читателей на тот факт, что ранее в своих работах мы уже показали, как совместное применение верапамила (сильного ингибитора P-гр и умеренного ингибитора CYP3A4) в сочетании с ривароксабаном приводило к более частому развитию НР (у 33 % пациентов) [4], а также носительство гомозиготного типа (TT) гена *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738) было сопряжено с более частым развитием НР (29,3 % и 39,3 % соответственно) [10]. В настоящем исследовании мы показали, что совместное применение верапамила (сильного ингибитора P-гр и умеренного ингибитора CYP3A4) в сочетании с ривароксабаном у носителей гомозиготного типа (TT) гена *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738) приводило к НР в 75 % и 78 % случаев соответственно. В связи с этим может быть целесообразным проведение генотипирования пациентов для уточне-

ния носительства полиморфных вариантов гена *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738) перед назначением верапамила (сильного ингибитора P-гр и умеренного ингибитора CYP3A4) в сочетании с ривароксабаном с последующим решением вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента. Данное исследование могло бы предотвратить развитие НР в виде клинически значимых небольших кровотечений у пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП.

Требует обсуждения также тот факт, что среди пациентов-носителей генотипа TT гена *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738) в подгруппе пациентов, принимающих ривароксабан + верапамил, более половины составляли мужчины, тогда как в подгруппах пациентов, принимающих ривароксабан + амлодипин и ривароксабан без БКК, преобладали женщины (табл. 5, 11). В предыдущей нашей работе мы показали, что при приёме ривароксабана с верапамилом было 10 случаев КЗНК, 8 из них составляла гематурия [4]. В резолюции Евразийской ассоциации терапевтов по алгоритму оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с ФП, получающих терапию прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК), говорится о том, что наиболее частыми причинами гематурии у пациентов, принимающих ривароксабан или другие ПОАК, являются доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и простатит [19]. Таким образом, можно предположить, что у пациентов-носителей генотипа TT гена *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738) резко выраженные различия в частоте КЗНК в трёх выделенных подгруппах могут объясняться неоднородностью подгрупп по половому составу. Однако частота встречаемости ДГПЖ увеличивается с возрастом, достигая 88 % после 80 лет [20]. Учитывая тот факт, что все наши пациенты были старше 80 лет, можно предположить, что из 25 % (32 пациента) включённых в исследование мужчин 88 % (28 пациентов) могут иметь ДГПЖ, из которых у 39 % (11 пациентов) встречалась гематурия, тогда как в популяции мужчин старше 75 лет гематурия встречается лишь в 13 % случаев [20]. С другой стороны, если рассматривать гематурию как осложнение ДГПЖ, то причиной её возникновения является не только и не столько заболевание самой предстательной железы, сколько изменение функции мочевого пузыря и, как следствие, расширенные варикозно изменённые вены шейки мочевого пузыря, что может также развиваться и в результате других (не только ДГПЖ) причин, таких как «старение» мочевого пузыря, изменение неврологического статуса, наличие сопутствующих заболеваний, и в связи с этим встречается примерно с одинаковой частотой как у пожилых мужчин, так и у пожилых женщин [20]. Несмотря на это для подтверждения или опровержения предположения о том, что неоднородность подгрупп по половому составу повлияла на резко выраженные различия в частоте КЗНК у пациентов-носителей генотипа TT гена *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738) в трёх выделенных подгруппах необходимо провести дополнительное исследование, которое будет включать в себя большие по количеству участников и однородные по половому составу группы.

Наши данные сопоставимы с результатами ряда зарубежных исследований. Так, K. Lorenzini и соавт. [21] сооб-

щили о случае кровотечения у пациента 79 лет на фоне приёма ривароксабана 20 мг в сутки (в течение 3 месяцев). Авторы предположили, что наличие гомозиготных генотипов ТТ для rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* и снижение активности CYP3A4/5 из-за межлекарственного взаимодействия с симвастином могли способствовать повышенной восприимчивости к ривароксабану у представленного пациента.

A. Sennesael и соавт. [22] проспективно проанализировали 10 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи по поводу кровотечений на фоне приёма ривароксабана. Среди трёх пациентов, у которых наблюдалось сильное кровотечение, связанное с $C_{\min,ss}$ ривароксабана > 136 нг/мл, двое были гетерозиготными, а один – гомозиготным (ТТ) по rs1045642 гена *ABCB1*. Однако чёткой связи между генотипом *ABCB1* и расчётными минимальными концентрациями не наблюдалось ($p > 0,050$). Однако все трое пациентов также получали ЛС, способные вступать в потенциальные межлекарственные взаимодействия (дилтиазем + кларитромицин, или симвастин, или амиодарон).

В исследовании I. Gouin-Thibault и соавт. [23] было показано, что генотип *ABCB1* (rs2032582; с.2677G>A/T; p.Ala893Thr/Ser и rs1045642; с.3435C>T; p.Ile1145Ile) не является значимым детерминантом индивидуальной вариабельности фармакокинетики ривароксабана в группе здоровых добровольцев, тогда как совместное применение ривароксабана с ингибитором P-gp/CYP3A4 (кларитромицин) может повысить риск передозировки, так как увеличивает AUC ривароксабана на 94 % ($p < 0,0001$) и его $C_{\max,ss}$ на 92 % ($p < 0,0001$): отношения геометрических средних составляли 1,94 [95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,42–2,63] и 1,92 [95% ДИ: 1,60–2,28] для AUC и $C_{\max,ss}$ соответственно, причём этот эффект не зависел от генотипа *ABCB1*.

В свою очередь P. Pham и соавт. [24] оценивали риск кровотечения у пациентов с ФП на фоне приёма стандартных доз ПОАК в сочетании с верапамилом или дилтиаземом. Был проведён анализ 1764 пациентов, получавших ПОАК с верапамилом или дилтиаземом, по сравнению с 3105 пациентами, получавшими амлодипин, и 1793 пациентов, получавших ПОАК с верапамилом или дилтиаземом, по сравнению с 3224 пациентами, получавшими метопролол. В результате было показано, что ривароксабан и апиксабан не ассоциировались с повышенной частотой кровотечений у пациентов, получавших верапамил или дилтиазем, по сравнению с теми, кто получал амлодипин или метопролол. Среди пациентов, получавших дабигатрана этексилат, общая частота кровотечений была на 52 % выше (отношение рисков (ОР) – 1,52; 95% ДИ: 1,05–2,20) при приёме верапамила или дилтиазема по сравнению с амлодипином и на 43 % выше (ОР = 1,43; 95% ДИ: 1,02–2,20) по сравнению с метопрололом. Частота кровотечений при применении дабигатрана с верапамилом или дилтиаземом в целом была выше для других типов кровотечений (244,9 против 158,4 на 1000 человеко-лет; скорректированный коэффициент риска общих желудочно-кишечных кровотечений – 2,16 (95% ДИ: 1,30–3,60), незначительных крово-

течений – 1,56 (95% ДИ: 1,07–2,27), незначительных желудочно-кишечных кровотечений – 2,16 (95% ДИ: 1,29–3,63). Анализы чувствительности показали стабильные результаты для дабигатрана при использовании с верапамилом и дилтиаземом с величинами повышения уровня опасности от 50 % до 100 % и отсутствием статистически значимых результатов для апиксабана или ривароксабана. В отличие от нашего исследования, у P. Pham и соавт. пациенты не имели хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе, а также 60 % пациентов были моложе 65 лет и только около 5,5 % – старше 80 лет; в нашем исследовании всего 12 % не имели ХБП в анамнезе и все пациенты были старше 80 лет, что могло повлиять на разницу в полученных результатах. Тем не менее, результаты выполненного нами исследования требуют верификации в проспективном исследовании с большим количеством участников.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, выборка пациентов в группах по исследуемому полиморфизму гена была небольшая. Во-вторых, исходная характеристика пациентов по ряду параметров была несопоставима. Данные ограничения могли повлиять на результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование, в котором изучались особенности межлекарственного фармакокинетического взаимодействия ривароксабана и БКК у пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП в зависимости от полиморфизма гена *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738), показало статистически значимые изменения фармакокинетического профиля у определённых вариантов гена *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738) и, как следствие, возникновение НР в виде клинически значимых небольших кровотечений. В связи с этим для профилактики их возникновения у пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП перед назначением верапамила (сильного ингибитора P-gp и умеренного ингибитора CYP3A4) может быть рассмотрено проведение генотипирования для выявления вариантов вышеописанных полиморфизмов гена *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738).

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, проект № 22-15-00251 «Персонализированное применение пероральных антикоагулянтов прямого действия на основе фармакогеномного подхода»; конкурс 2022 г. на соискание грантов по направлению «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых исследований отдельными научными группами».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Burnett A, Mahan C, Vazquez S, Oertel L, Garcia D, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1): 206-232. doi: 10.1007/s11239-015-1310-7
2. Vazquez S. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Blood*. 2018; 132(21): 2230-2239. doi: 10.1182/blood-2018-06-848747
3. Wieland E, Shipkova M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug monitoring of direct acting oral anticoagulants: Where do we stand? *Therapeutic Drug Monitoring*. 2019; 41(2): 180-191. doi: 10.1097/FTD.0000000000000594
4. Sychev D, Mirzaev K, Cherniaeva M, Kulikova M, Bochkov P, Shevchenko R, et al. Drug-drug interaction of rivaroxaban and calcium channel blockers in patients aged 80 years and older with nonvalvular atrial fibrillation. *Drug Metab Pers Ther*. 2020; 35(3). doi: 10.1515/dmpt-2020-0127
5. Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. Pharmacogenetics of MDR1 and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Pharmacogenomics*. 2003; 4: 397-410. doi: 10.1517/phgs.4.4.397.22747
6. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, Johne A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 3473-3478. doi: 10.1073/pnas.97.7.3473.36
7. Kimchi-Sarfaty C, Oh J, Kim I-W, Sauna Z, Calcagno A, Ambudkar S, et al. "Silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science*. 2007; 315(5811): 525-528. doi: 10.1126/science.1135308
8. Fung K, Pan J, Ohnuma S, Lund P, Pixley J, Kimchi-Sarfaty C, et al. MDR1 synonymous polymorphisms alter transporter specificity and protein stability in a stable epithelial monolayer. *Cancer Res*. 2014; 74: 598-608. doi: 10.1158/0008-5472
9. Kanuri H, Kreutz R. Pharmacogenomics of novel direct oral anticoagulants: Newly identified genes and genetic variants. *J Pers Med*. 2019; 9(1): 7. doi: 10.3390/jpm9010007
10. Ing Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, Desmeules J, Samer C. Rivaroxaban-induced hemorrhage associated with *ABCB1* genetic defect. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 494. doi: 10.3389/fphar.2016.00494
11. Culllell N, Carrera C, Muino E, Torres N, Krupinski J, Fernandez-Cadenas I. Pharmacogenetic studies with oral anticoagulants. Genome-wide association studies in vitamin K antagonist and direct oral anticoagulants. *Oncotarget*. 2018; 9: 29238-29258. doi: 10.18632/oncotarget.25579
12. Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, Schwab M, Nies A. Impact of genetic polymorphisms of *ABCB1* (MDR1, P-glycoprotein) on drug disposition and potential clinical implications: Update of the literature. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54: 709-735. doi: 10.1007/s40262-015-0267-1
13. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: Contribution of *ABCB1* genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*. 2017; 15: 273-283. doi: 10.1111/jth.13577
14. Sychev D, Ostroumova O, Cherniaeva M, Shakhgildian N, Mirzaev K, Abdullaev S, et al. The influence of *ABCB1* (rs1045642 and rs4148738) gene polymorphisms on rivaroxaban pharmacokinetics in patients aged 80 years and older with nonvalvular atrial fibrillation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022; 29(5): 469-480. doi: 10.1007/s40292-022-00536-3
15. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos A, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 2119-2126. doi: 10.1111/jth.13140
16. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 692-694. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
17. Levey A, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro A 3rd, Feldman H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 604-612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
18. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения. *Экология человека*. 2020; 27(10): 55-64. [Narkevich AN, Vinogradov KA, Grjibovskii AM. Multiple comparisons in biomedical research: The problem and its solutions. *Human Ecology*. 2020; 27(10): 55-64. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2020-10-55-64
19. Арутюнов Г.П., Фомин И.В., Тарловская Е.И. Арутюнов А.Г., Аляви А.Л., Вышлов Е.В., и др. Алгоритм оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию ПЛОАК: Резолюция Евразийской ассоциации терапевтов. 2019. [Arutyunov GP, Fomin IV, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Alyavi AL, Vishlov EV, et al. An algorithm for assessing and modifying risk factors for minor bleeding in patients with atrial fibrillation receiving DOAC therapy: Resolution of the Eurasian Association of Therapists. 2019. (In Russ.)]. URL: <https://euat.ru/upload/recommendation/1673341858.pdf> [дата доступа: 01.06.2023].
20. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: Клинические рекомендации. М.; 2020. [Benign prostatic hyperplasia: Clinical guidelines. Moscow; 2020. (In Russ.)].
21. Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, Desmeules J, Samer C. Rivaroxaban-induced hemorrhage associated with *ABCB1* genetic defect. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 494. doi: 10.3389/fphar.2016.00494
22. Sennesael A, Larock A, Douxfils J, Elens L, Stillemans G, Wiesen M, et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: Insights from a prospective study. *Thromb J*. 2018; 16: 28. doi: 10.1186/s12959-018-0183-3
23. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem J, Narjoz C, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: Contribution of *ABCB1* genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*. 2017; 15(2): 273-283. doi: 10.1111/jth.13577
24. Pham P, Schmidt S, Lesko L, Lip G, Brown J. Association of oral anticoagulants and verapamil or diltiazem with adverse bleeding events in patients with nonvalvular atrial fibrillation and normal kidney function. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(4): e203593. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3593

Сведения об авторах

Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, ректор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: dimasychev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Мирзаев Карин Бадавинович – доктор медицинских наук, проректор по научной работе и инновациям, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: karin05doc@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

Черняева Марина Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; заведующая отделением гериатрии, врач-гериатр, врач-терапевт, ГБУЗ города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: doctor@cherniaeva.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Шахгильдян Наталья Васильевна – врач-ординатор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: shakhgildian@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7367-6461>

Абдуллаев Шерзод Пардабович – кандидат биологических наук, заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров, Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: abdullaevsp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

Денисенко Наталья Павловна – кандидат медицинских наук, заместитель директора, Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: natalypilipenko3990@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

Созаева Жаннет Алимовна – младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров, Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

Качанова Анастасия Алексеевна – младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров, Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: aakachanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>

Шастина Вера Ростиславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения имени Н.А. Семашко, ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); главный врач, ГБУЗ города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: vershast@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2933-7876>

Горбатенкова Светлана Вартановна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, ГБУЗ города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: gorbatenkova_sv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0804-4182>

Information about the authors

Dmitry A. Sychev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the RAS, Member of the RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Academician B.E. Votchal Department of Clinical Pharmacology and General Medicine, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: dimasychev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Karin B. Mirzaev – Dr. Sc. (Med.), Vice Rector for Science and Innovation, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: karin05doc@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

Marina S. Cherniaeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Diseases and Preventive Medicine, Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; Head of the Department of Geriatrics, Geriatrician, General Physician, War Veterans Hospital No. 2 of the Department of Health Services of Moscow, e-mail: doctor@cherniaeva.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Nataliia V. Shakhgildian – Resident Physician, Lomonosov Moscow State University, e-mail: shakhgildian@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7367-6461>

Sherzod P. Abdullaev – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Research Institute for Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: abdullaevsp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

Natalia P. Denisenko – Cand. Sc. (Med.), Deputy Director, Research Institute for Molecular and Personalized Medicine, Associate Professor at the Academician B.E. Votchal Department of Clinical Pharmacology and General Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: natalypilipenko3990@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

Zhannet A. Sozaeva – Junior Research Officer at the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Research Institute for Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

Anastasia A. Kachanova – Junior Research Officer at the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Research Institute for Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: aakachanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>

Vera R. Shastina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of N.A. Semashko Department for Public Health and Healthcare, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Physician, War Veterans Hospital No. 2 of the Department of Health Services of Moscow, e-mail: vershast@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2933-7876>

Svetlana V. Gorbatenkova – Cand. Sc. (Med.), Deputy Chief Physician for Medicine, War Veterans Hospital No. 2 of the Department of Health Services of Moscow, e-mail: gorbatenkova_sv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0804-4182>