

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ С УЧЁТОМ ИХ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ

Е.В. Ганцгорн*, А.В. Сафроненко, Е.В. Губин, В.А. Власенко, Е.В. Рашкова, И.М. Маллеев, А.В. Иванов, С.С. Герасюта, Г.А. Булгурян, Я.О. Осипенко, О.В. Денисенко, Д.А. Саакян, М.Х. Иванова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Несмотря на доказанную эффективность и относительную безопасность прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), остаётся открытым вопрос снижения риска развития осложнений на фоне приёма препаратов данной группы в зависимости от генетического профиля пациентов, а также не разработан персонализированный подход к их выбору. Целью данной статьи является освещение актуальных сведений о целесообразности назначения ПОАК при различных заболеваниях, ассоциированных с гиперкоагуляцией, фармакогенетических аспектах применения ПОАК, обоснование рациональности проведения дальнейших исследований и, возможно, более широкого внедрения молекулярно-биологического анализа полиморфизма генов, наличие которого влияет на профиль эффективности и безопасности данных средств. В ходе работы были проанализированы источники из научных баз MedScape, PubMed, eLIBRARY.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, фармакогенетика, дабигатран, ривароксабан, апиксабан

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ганцгорн Е.В., Сафроненко А.В., Губин Е.В., Власенко В.А., Рашкова Е.В., Маллеев И.М., Иванов А.В., Герасюта С.С., Булгурян Г.А., Осипенко Я.О., Денисенко О.В., Саакян Д.А., Иванова М.Х. Актуальные вопросы применения и эффективности прямых оральных антикоагулянтов с учётом их фармакогенетических особенностей. *Биомедицина*. 2023;19(2):37–44. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-2-37-44>

Поступила 10.04.2023

Принята после доработки 15.05.2023

Опубликована 10.06.2023

CURRENT ISSUES OF THE USE AND EFFICACY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS ACCORDING THEIR PHARMACOGENETIC FEATURES

Elena V. Gantsgorn*, Andrey V. Safronenko, Evgeny V. Gubin, Viktoria A. Vlasenko, Ekaterina V. Rashkova, Ibragim M. Malleev, Artem V. Ivanov, Sergey S. Gerasyuta, Grigory A. Bulguryan, Yana O. Osipenko, Olga V. Denisenko, Darya A. Saakyan, Marina H. Ivanova

Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevsky Lane, 29

Despite the proven efficacy and relative safety of direct oral anticoagulants (DOAC), the issue of reducing the risk of complications associated with their use, depending on the genetic characteristics of patients,

remains controversial. A personalized approach to the selection of DOAC should be developed. In this article, we review the available information on the feasibility of prescribing DOAC to patients with various diseases associated with hypercoagulation and on pharmacogenetic aspects of the DOAC application. The need for further research is substantiated, along with the importance of a wider introduction of the molecular-biological analysis of gene polymorphisms, whose presence affects the efficacy and safety of these drugs. In the course of the work, publications from the MedScape, PubMed, and eLIBRARY databases were analyzed.

Keywords: direct oral anticoagulants, pharmacogenetics, dabigatran, rivaroxaban, apixaban

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

For citation: Gantsgorn E.V., Safronenko A.V., Gubin E.V., Vlasenko V.A., Rashkova E.V., Malleev I.M., Ivanov A.V., Gerasyuta S.S., Bulguryan G.A., Osipenko Y.O., Denisenko O.V., Saakyan D.A., Ivanova M.H. Current Issues of the Use And Efficacy of Direct Oral Anticoagulants According their Pharmacogenetic Features. *Journal Biomed.* 2023;19(2):37–44. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-2-37-44>

Submitted 10.04.2023

Revised 15.05.2023

Published 10.06.2023

Применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в Российской Федерации началось в начале 2000-х гг. На сегодняшний день данные лекарственные средства (ЛС) рекомендованы и широко используются для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений различного генеза: профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), профилактики венозной тромбоэмболии после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов, лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии лёгочной артерии и профилактики рецидивов [3, 9, 11]. Для перечисленных показаний при определённых условиях могут быть назначены основные «конкуренты» ПОАК — непрямые антикоагулянты, также имеющие пероральные формы применения. Преимущества ПОАК перед непрямыми антикоагулянтами заключаются, прежде всего, в простоте дозирования, отсутствии необходимости контроля международного нормализованного отношения (МНО) в процессе лечения, ограниченном взаимодействии с другими ЛС, а также коротком периоде полувыведения [10]. Однако наряду с преимуществами существуют факторы, ограничивающие применение данных ЛС. В частности,

существенным обстоятельством, снижающим частоту назначений ПОАК, является их высокая стоимость относительно «стандарта» среди непрямых антикоагулянтов — варфарина. При этом ривароксабан, дабигатрана этексилат и апиксабан входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, подлежащих бесплатному или льготному отпуску для пациентов, нуждающихся в них по соответствующим показаниям.

Ввиду широкого применения ПОАК в современной клинической практике дальнейшее изучение предикторов их эффективности и безопасности, в т. ч. особенностей фармакогенетического профиля, представляется крайне важной фундаментальной задачей для клинической фармакологии. В связи с этим **целью** настоящего обзора литературы явился анализ актуальной информации о применении ПОАК в клинической практике с учётом их фармакогенетических особенностей.

Применение ПОАК в современной клинической практике

В настоящее время ПОАК введены в национальные клинические рекомендации по следующим нозологиям: ишемический инсульт и транзиторная ишемическая ата-

ка у взрослых [4]; острый инфаркт миокарда (ИМ) с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы [2]; ТГВ [6]; флебит и тромбоз флебит поверхностных сосудов [8]; фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых [7]; профилактика венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) [5].

Выбор группы ПОАК в качестве первой линии профилактики нарушения мозгового кровообращения основан на достоверно меньшем риске развития внутримозговых кровотечений в сравнении с назначением основного «конкурента» — варфарина, а также отсутствием необходимости контроля МНО [4].

Рациональность назначения ПОАК при неклапанной форме ФП [7] подтверждают результаты исследования Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), в котором сравнивались две группы пациентов с неклапанной ФП. Оно проводилось с целью определения относительного риска развития неблагоприятных исходов. Первая группа в качестве антикоагулянтной терапии получала варфарин, вторая — препараты группы ПОАК. Результаты исследования показали снижение ишемического инсульта на 20–29%, снижение риска развития внутримозгового кровоизлияния на 35–62%, общей смертности — на 19–34% у группы, принимавшей ПОАК, в сравнении с группой, принимавшей варфарин [1].

Проводится исследование, в котором изучается применение ПОАК при клапанной форме ФП. При анализе предварительных данных за год терапии ПОАК было отмечено развитие следующих осложнений: у 3,5% — ишемический инсульт, у 5,8% — крупные кровотечения [12]. Эти данные могут свидетельствовать о большей эффективности и безопасности ПОАК при клапанной форме ФП в сравнении с варфа-

рином, однако необходимо дождаться завершения клинических исследований для возможности формулирования окончательных выводов.

Согласно национальным клиническим рекомендациям по ТГВ конечностей, при назначении бессрочной антикоагулянтной терапии пациентам с указанной патологией следует назначать ПОАК (апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки или ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки), т. к., в отличие от антагонистов витамина К, ЛС данной группы способствуют значительному снижению риска общей смертности [6].

Согласно национальным клиническим рекомендациям [2], при остром инфаркте миокарда ПОАК не являются антикоагулянтами первого выбора, но при сочетании ИМ и ФП преимущество отдают назначению ПОАК. Назначение ривароксабана в дополнение к двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) рекомендовано в дозировке 2,5 мг 2 раза в сутки в течение одного года пациентам с низким риском развития кровотечений при отсутствии в анамнезе перенесённого инсульта после завершения терапии парентеральными антикоагулянтами. Назначение ривароксабана также рекомендуется пациентам с высоким коронарным риском после перенесённого ИМ.

Назначение ПОАК пациентам с механическим клапаном сердца или митральным стенозом умеренной и тяжёлой степени не рекомендовано из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения. Переход на ПОАК после протезирования клапана сердца возможен после трёх месяцев приёма варфарина только в случае установки биологического протеза [7].

Для профилактики ВТЭО в травматологии и ортопедии может быть назначен апиксабан, дабигатрана этексилат или ривароксабан. Дабигатрана этексилат рекомендуется назначать пациентам с ТГВ с высоким риском развития кровотечения,

т. к. для данного ЛС имеется антидот — идаруцизумаб. Назначение ПОАК рекомендовано стабильным пациентам, у которых отсутствуют показания к выполнению тромболизиса или операции, а также не выполнялось удаление тромба или установка кава-фильтра [5].

В настоящее время продолжают исследования в аспекте расширения списка клинических показаний для применения ПОАК, включая возможность внедрения ЛС данной группы в лечение тромботических заболеваний у детей.

Аспекты безопасности ПОАК

ПОАК обладают такими особенностями фармакокинетики, которые обуславливают их благоприятный профиль безопасности: предсказуемость действия, широкое «терапевтическое окно», короткий период полувыведения. Быстрое выведение ПОАК из организма позволяет более точно контролировать дозировку ЛС.

Риск развития геморрагических осложнений различен между представителями ПОАК. Так, наименьшую частоту развития крупных кровотечений продемонстрировал апиксабан, а применение ривароксана — наибольшую. Для снижения повышенного риска геморрагических осложнений при нарушении функции почек, а также в возрасте пациента более 80 лет рекомендуется снижение дозы ЛС. Таким пациентам следует назначать ПОАК в следующих дозировках: дабигатран — 110 мг 2 раза в сутки, ривароксан — 15 мг 1 раз в сутки, апиксабан — 2,5 мг 2 раза в сутки [7].

Как уже было отмечено выше, у дабигатрана существует специфический антидот, который можно использовать при передозировке, однако даже при отсутствии специфических блокаторов, исходы выраженных кровотечений, развивающихся на фоне приёма ПОАК, не тяжелее, чем у пациентов, получающих варфарин, действие которого можно блокировать ЛС витамина К.

Вопросы фармакогенетики ПОАК

На современном этапе развития клинической фармакологии всё большую популярность набирает т. н. «персонализированная медицина», т. е. учёт индивидуального профиля пациента при лечении различных заболеваний. Ведущее место в персонализации занимает учёт генетических особенностей — выявление полиморфизмов тех или иных генов, влияющих на фармадинамику и фармакокинетику ЛС и обуславливающих индивидуальный «ответ» на терапию [13].

В аспекте применения ПОАК доказанное значение имеют полиморфизмы генов *ABCB1*, *ABCG2*, *CES1* и *SULT1A1* [17, 19].

Ген *ABCB1* кодирует белок множественной лекарственной устойчивости 1 Р-гликопротеин (р-гр), способный влиять на распределение ЛС [16]. Являясь белком-переносчиком, р-гр участвует в транспорте субстратов из клетки во внеклеточное пространство, поэтому повышение активности может приводить к снижению эффективности ПОАК за счёт снижения всасывания ЛС через слизистую оболочку кишечника. Одновременное назначение ЛС, способных влиять на активность р-гр, может корректировать действие ПОАК. Это необходимо учитывать для проведения успешной антикоагулянтной терапии и снижения рисков развития осложнений. Так, верапамил, амиодарон, кетоконазол способны снижать активность транспортёра, что, в свою очередь, может снизить безопасность применения антикоагулянта и привести к развитию геморрагических осложнений. Напротив, активаторы р-гр способны уменьшать концентрацию ПОАК в плазме крови, что приведёт к снижению эффективности антикоагулянтной терапии: в результате возможно развитие тромбоэмболических осложнений.

Ген *CES1* отвечает за синтез карбокси-лэстеразы печени, которая гидролизует ксенобиотики и эндогенные субстраты, участвующие в метаболизме лекарств и ме-

ханизмах детоксикации. Активность данного фермента напрямую влияет на эффективность и безопасность действия ПОАК, т. к. он участвует в метаболизме данных препаратов [14].

Общегеномный анализ выявил три генотипа, которые влияли на уровень дабигатрана в плазме крови: два с участием гена *CES1* и один — с участием гена *ABCB1*. Полиморфизм rs8192935 из *CES1* был связан со снижением максимальной равновесной концентрации дабигатрана на 12%, что будет отражаться снижением риска осложнений от приёма данного ЛС. Полиморфизм rs2244613, который был обнаружен в 32,8% проанализированной популяции, приводил к снижению риска развития кровотечения на 27%. Это демонстрирует непосредственную связь между сниженной *C_{max}* и сниженным риском развития осложнений [21].

Было также обнаружено, что ген *ABCB1*, который кодирует р-гр и регулирует метаболизм дабигатрана, существует в большом количестве вариантов. Полиморфизм rs4148738 был связан с увеличением максимальной равновесной концентрации на 12%, что говорит о повышении риска развития гемморрагических осложнений [22].

Две трети дозы препарата метаболизируется ферментами CYP (цитохром P450); Изоферменты CYP3A4 (18%) и CYP2J2 (14%) являются наиболее значимыми, однако ни один из них не был изучен в отношении ПОАК. Ген *ABCG2* кодирует BCRP белок, который функционирует как переносчик ксенобиотиков и играет важную роль в множественной лекарственной устойчивости [18].

Сообщалось, что наиболее распространённая вариация этого гена, *Q141K*, снижает активность белка и, следовательно, уменьшает активный транспорт его субстратов. Этот полиморфизм ещё не был изучен в контексте ривароксабана, однако на экспериментальных моделях (на мышах) отсутствие р-гр

и BCRP было связано со значительно сниженной активностью ЛС. В отличие от случая с дабигатраном, общегеномный анализ большой когорты пациентов, принимавших ривароксабан, не проводился [15].

Апиксабан интенсивно всасывается из кишечника, является субстратом р-гр и BCRP и интенсивно связывается с белками плазмы. В основном метаболизируется CYP3A4 и CYP3A5 с образованием различных неактивных метаболитов, наиболее распространённым из которых является о-деметил-апиксабан. Также незначительную роль в метаболизме апиксабана играют CYP1A2 и CYP2J2. Ферменты цитохрома не были специально изучены с точки зрения фармакогенетики апиксабана, однако известно, что эти ферменты обладают значительным разнообразием и гетерогенностью.

SULT1A1 отвечает за конъюгирование о-деметил-апиксабана, основного метаболита апиксабана. Полиморфизм данного гена приводит к изменению активности биотрансформации препарата, соответственно, влияя на его безопасность [17]. Как субстрат, так и продукты этой реакции неактивны; однако снижение активности этой реакции потенциально может нарушить равновесие начальной цитохромной реакции и, таким образом, ограничить скорость распада апиксабана [20].

Таким образом, на данный момент, доказана и изучена роль полиморфизма генов *ABCB1*, *ABCG2*, *CES1* и *SULT1A1* в отношении влияния на профиль эффективности и безопасности апиксабана, дабигатрана и ривароксабана. Однако вопрос влияния полиморфизма генов, кодирующих ферменты семейства P450, остаётся открытым и требует дальнейшего изучения. При проведении молекулярно-биологического тестирования и выявлении прогностически неблагоприятных полиморфизмов ставится вопрос о выборе в пользу ЛС-аналогов (варфарин, низкомолекулярные гепарины (НМГ)).

Открытые вопросы эффективности и безопасности ПОАК

Несмотря на двадцатилетний опыт применения ПОАК в клинической практике и их широкую представленность в национальных клинических рекомендациях, решены далеко не все вопросы их эффективности и безопасности. В частности, остаётся неизученным вопрос влияния ПОАК на лиц различной расовой принадлежности, т. к. основные исследования фармакогенетики ПОАК проводились преимущественно на представителях европейского и азиатского происхождения. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований на широкой группе пациентов, с учётом их этнической принадлежности для выявления особенностей действия ПОАК. В настоящее время отсутствие этих данных приводит к невозможности обобщения влияния клинических и фармакогенетических факторов на вариабельность действия ПОАК.

Кроме этого, не решён вопрос о возможности применения ПОАК у беременных и кормящих женщин. Имеется информация, что ривароксабан проходит через гематоплацентарный барьер, поэтому возможно

эмбриотоксическое или фетотоксическое действие препарата. Подтвердить или опровергнуть наличие этих явлений в настоящее время не представляется возможным, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Заключение

Учитывая, что полиморфизм генов играет важную роль для персонализации терапии, при возможности, пациентам может быть рекомендовано фармакогенетическое исследование. При этом важно понимать, что на сегодняшний день нет существенных сведений о процентном соотношении осложнений, связанных именно с полиморфизмом генов, соответственно, нет 100% достоверной информации об эффективности такой диагностики. Кроме того, следует учитывать, что проведение подобных молекулярно-генетических тестов не входит в систему ОМС и осуществляется далеко не во всех лабораториях. Исследование влияния генов на вариабельность действия ПОАК является относительно новым вектором в фармакологии, поэтому требуются дальнейшие исследования в данном направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., Захарова И.И., Варенцов С.И. Новые оральные антикоагулянты — окончательное решение проблемы профилактики инсульта при фибрилляции предсердий? *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2019;(3):20–29. [Melekhov A.V., Gendlin G.E., Dadashova E.F., Zaharova I.I., Varentsov S.I. Novye oral'nye antikoagulyanty — okonchatel'noe reshenie problemy profilaktiki insul'ta pri fibrillyatsii predserdiy? [New oral anticoagulants — the final solution to the problem of stroke prevention in atrial fibrillation?]. *Atmosfera. Novosti kardiologii* [Atmosphere. Cardiology News]. 2019;(3):20–29. (In Russian)].
2. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):251–310. [Ostryy infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii [Acute myocardial infarction with a sub-ST segment of the electrocardiogram. Clinical Guidelines]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2020;25(11):251–310. (In Russian)].
3. Пасечник И.Н. Использование новых оральных антикоагулянтов в хирургии. Ч. 1. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(2):72–75. [Pasechnik I.N. Ispol'zovanie novykh oral'nykh antikoagulyantov v khirurgii. Ch. 1. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* [Pirogov Russian Journal of Surgery]. 2016;(2):72–75. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia2016272-75.
4. Российские клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. 2020. [Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Ishemicheskaya ataka u vzroslykh [Russian clinical

- guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults]. 2020. (In Russian)].
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4):2–52. [Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tromboembolicheskikh oslozhneniy (VTEO) [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications]. *Phlebology*. 2015;9(4):2–52. (In Russian)].
 6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тромбоза глубоких вен. 2022. [Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tromboza glubokikh ven [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of deep vein thrombosis]. 2022. (In Russian)].
 7. Российские клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. 2020. [Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Fibrillyatsiya i trepetanie predserdiy u vzroslykh [Russian clinical guidelines. Fibrillation and atrial flutter in adults]. 2020. (In Russian)].
 8. Российские клинические рекомендации. Флебит и тромбоз флебит поверхностных сосудов. *Флебология*. 2021;15(3):211–244. [Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Flebit i tromboflebit poverkhnostnykh sosudov [Russian clinical guidelines. Phlebitis and thrombophlebitis of superficial vessels]. *Phlebology*. 2021;15(3):211–244. (In Russian)].
 9. Соколова А.А., Скрипка А.И. Прямые оральные антикоагулянты: первая «подушка безопасности». *Медицинский совет*. 2019;5:6–12. [Sokolova A.A., Skripka A.I. Pryamyie oral'nye antikoagulyanty: pervaya «podushka bezopasnosti» [Direct oral anticoagulants: the first “airbag”]. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2019;5:6–12. (In Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-5-6-12.
 10. Трисветова Е.Л. Тромбоз легочной артерии и COVID-19: место антикоагулянтной терапии. *Кардиология в Беларуси*. 2020;12(3):370–381. [Trisvetova E.L. Tromboemboliya legochnoy arterii i COVID-19: mesto antikoagulyantnoy terapii [Pulmonary embolism and COVID-19: The place of anticoagulant therapy]. *Kardiologiya v Belarusi [Cardiology in Belarus]*. 2020;12(3):370–381. (In Russian)]. DOI: 10.34883/PI.2020.12.3.007
 11. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Porcari A., Raskob G.E., Weitz J.I.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541.
 12. Dabhi N., Chu L., Roach N., Chapman S. Current stroke clinical outcomes of direct anticoagulation therapy in patients with valvular atrial fibrillation: A scoping review. *medRxiv*. 2023. DOI: 10.1101/2023.02.25.23286281.
 13. Goetz L.H., Schork N.J. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil. Steril.* 2018;109(6):952–963. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006.
 14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1066>.
 15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1576>.
 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5243>.
 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6817>.
 18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9429>.
 19. Lähteenmäki J., Vuorinen A.L., Pajula J., Harno K., Lehto M., Niemi M., van Gils M. Pharmacogenetics of bleeding and thromboembolic events in direct oral anticoagulant users. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2021;110(3):768–776. DOI: 10.1002/cpt.2316.
 20. O'Connor C.T., Kiernan T.J., Yan B.P. The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017;13(7):725–739. DOI: 10.1080/17425255.2017.1338274.
 21. Paré G., Eriksson N., Lehr T., Connolly S., Eikelboom J., Ezekowitz M.D., Axelsson T., Haertter S., Oldgren J., Reilly P., Siegbahn A., Syvanen A.C., Wadelius C., Wadelius M., Zimdahl-Gelling H., Yusuf S., Wallentin L. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127(13):1404–1412. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233.
 22. Sychev D.A., Levanov A.N., Shelekhova T.V., Bochkov P.O., Denisenko N.P., Ryzhikova K.A., Mirzaev K.B., Grishina E.A., Gavrilov M.A., Ramenskaya G.V., Kozlov A.V., Bogoslovsky T. The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2018;11:127–137. DOI: 10.2147/PGPM.S169277.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ганцгорн Елена Владимировна*, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Elena V. Gantsgorn*, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia; e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н.,
доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Andrey V. Safronenko, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Rostov State Medical University of the Ministry
of Health Care of Russia;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Губин Евгений Викторович, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Evgeny V. Gubin, Rostov State Medical University
of the Ministry of Health Care of Russia

Власенко Виктория Алексеевна, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Viktoria A. Vlasenko, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia

Рашкова Екатерина Вячеславовна,
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный ме-
дицинский университет» Минздрава России

Ekaterina V. Rashkova, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia

Маллеев Ибрагим Махачович, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Ibragim M. Malleev, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia

Иванов Артём Валерьевич, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Artem V. Ivanov, Rostov State Medical University
of the Ministry of Health Care of Russia

Герасюта Сергей Сергеевич, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Sergey S. Gerasyuta, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia

Булгурян Григорий Алексеевич, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Grigory A. Bulguryan, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia

Осипенко Яна Олеговна, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Yana O. Osipenko, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia

Денисенко Ольга Васильевна, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Olga V. Denisenko, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia

Саакян Дарья Артуровна, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Darya A. Saakyan, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia

Иванова Марина Хачатуровна, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Marina H. Ivanova, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author