УДК 616.125-005.6-085.273.53:575.2]:616.12-008.313.2 doi:10.25298/2221-8785-2026-24-3-231-237

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ТРОМБОЗА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ: РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ ПРЯМЫМИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

О. В. Будревич, В. А. Снежицкий

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца, которое ассоциировано с повышенным риском тромбоэмболических осложнений. По данным различных источников, распространенность ФП составляет от 5 до 10% в популяции старше 65 лет. Более 90% тромбов, обнаруженных у пациентов с неклапанной ФП, и 57% тромбов, обнаруженных при клапанной ФП, образуются в ушке левого предсердия (УЛП). Применение прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) снижает риск тромбоэмболических осложнений у данной категории пациентов. Однако, несмотря на их клиническую эффективность, в практике наблюдаются случаи формирования тромбов в области УЛП на фоне приема ПОАК, что свидетельствует о наличии резистентности к антикоагулянтной терапии у определенных пациентов.

Целью данного обзора является оценка распространенности тромбоза УЛП у пациентов с ФП, анализ эффективности антикоагулянтной терапии в отношении тромбоза УЛП и определение возможных факторов, ассоциированных с резистентностью к приему ПОАК.

Материал и методы. Анализ научной литературы с использованием ключевых слов: «тромбоз ушка левого предсердия», «дабигатран», «апиксабан», «ривароксабан», «эдоксабан», «полиморфизм генов», «фармакогенетика», ABCB1, ABCG2 и CYP3A4, в базе данных PubMed, Cochrane, Google Scholar и CyberLeninka.

Результаты. На данный момент доказана и изучена роль полиморфизма генов ABCB1, ABCG2, CES1, CYP3A5 и SULT1A1 в отношении влияния на профиль эффективности и безопасности апиксабана, дабигатрана и ривароксабана. Остается актуальным проведение более масштабных, многоцентровых клинических исследований для подтверждения потенциальных локусов генов, подлежащих тестированию, у пациентов с резистентным к терапии ПОАК тромбозом УЛП.

Выводы. Результаты данных исследований могут стать ценным инструментом для врачей при выборе соответствующих дозировок ПОАК.

Ключевые слова: *ABCB1, ABCG2, CYP3A4, CYP3A5, апиксабан, дабигатран, полиморфизм генов, фармакогенетика, фибрилляция предсердий, ривароксабан*

Для цитирования: *Будревич, О. В. Фармакогенетические аспекты терапии тромбоза ушка левого предсердия: резистентность к лечению прямыми пероральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий / О. В. Будревич, В. А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2026. Т. 24, № 3. С. 231-237. https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-3-231-237*

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца, которое ассоциировано с повышенным риском тромбоэмболических осложнений. По данным различных источников, распространенность ФП составляет от 5 до 10% в популяции старше 65 лет [1]. Частота встречаемости ФП в общей популяции коррелирует с возрастом: 2,3% пациентов в возрастной группе 40–65 лет; 5,9% – старше 65 лет и 10% – среди людей старше 80 лет [1]. По данным исследования, проведенного в Китае, частота ФП составляет 1,8% среди населения старше 45 лет [2]. По данным когортного исследования Stress, Aging and Health in Russia, у лиц старше 55 лет распространенность ФП составляет 6,65%, при этом встречаемость ФП увеличивается с 2,4% у мужчин и 2,1% у женщин в возрасте от 55 до 64 лет до 10% и 12,8% в возрасте ≥75 лет соответственно [3]. Согласно результатам популяционного исследования Framingham, опубликованного в 2015 году, частота ФП увеличилась в 4,7 раза у мужчин и в 3,6 раза у женщин за 50-летний период наблюдения. Частота инсультов, связанных с ФП, увеличилась в 16 раз среди пациентов в возрасте 50–59 лет (1,5%) и 80–89 лет (23,5%) [4].

Дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан являются прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК), которые снижают риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [4].

В исследовании по оценке снижения риска инсультов у пациентов с ФП было установлено, что на ушко левого предсердия (УЛП) приходится более 90% тромбов, обнаруженных у пациентов с неклапанной ФП, и 57% тромбов, обнаруженных при клапанной ФП, что связано с его анатомическими, механическими и электрофизиологическими свойствами [5]. Фибрилляция предсердий характеризуется дезорганизованной электрической активностью в предсердиях, что приводит к неэффективному нерегулярному сокращению и неполному выбросу крови из предсердий в желудочки, а также к застою крови, особенно в УЛП, которое является основным источником образования тромбов у пациентов с ФП [5]. Помимо застоя крови в УЛП, другие

компоненты триады Вирхова, такие как структурные заболевания сердца с повреждением эндокарда и гиперкоагуляционное состояние, вызванное нарушениями функций тромбоцитов и гемостатических показателей, играют роль в предрасположенности к тромбообразованию у пациентов с ФП [6].

В научной работе Yang Q. et al. частота тромбоэмболических событий у пациентов с ФП и тромбозом левого предсердия (ЛП) составила 33%. В исследование были включены 103 пациента. У 72 из них (69,9%) тромбоз наблюдался только внутри УЛП, у 15 пациентов (14,6%) – в полости ЛП, а у 16 случаев (15,5%) – как в УЛП, так и в полости ЛП [7].

Исходя из результатов наблюдения Karwowski J. et al. по оценке эффективности антикоагулянтной терапии в отношении пациентов с ФП продолжительностью более 48 часов, развитие тромба в УЛП было зафиксировано у 7,5%, несмотря на использование ПОАК и антагонистов витамина К [8].

Наличие тромба в УЛП является противопоказанием для восстановления синусового ритма, что увеличивает продолжительность периода ФП и способствует развитию либо дальнейшему прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Исследование фармакогенетики становится все более важной в контексте применения ПОАК для профилактики и лечения тромбоза УЛП у пациентов с ФП. Актуальность этой оценки можно обосновать индивидуальной реакцией на препарат. Генетические вариации могут влиять на метаболизм и фармакодинамику ПОАК. Понимание генетического профиля пациента позволит врачам более точно подбирать дозировку и избегать как недостаточной, так и чрезмерной антикоагулянтной активности.

Таким образом, изучение фармакогенетики ПОАК с целью лечения тромбоза УЛП открывает новые горизонты для исследований, направленных на разработку более эффективных и безопасных антикоагулянтных схем лечения, учитывающих индивидуальные генетические особенности пациентов. Это поможет уменьшить количество тромбоэмболических осложнений и сократить время ожидания для проведения кардиоверсии.

Цель. Систематический поиск и получение научных знаний на тему «Оценка распространенности тромбоза УЛП у пациентов с ФП, анализ эффективности антикоагулянтной терапии в отношении тромбоза УЛП и определение возможных факторов, ассоциированных с резистентностью к приему ПОАК».

Материал и методы

Данный систематический обзор включал исследования, отвечающие следующим критериям: (1) полнотекстовые статьи; (2) дизайн исследования, метаанализы и наблюдательные исследования среди пациентов, принимающих ПОАК; (3) информация о полиморфизме генов и кинетических параметрах ПОАК (концентрация в плазме) или конкретном клиническом исходе. Провели поиск в базах данных PubMed, Cochrane, Google Scholar и CyberLeninka (русская версия) с использованием ключевых слов: «тромбоз ушка левого предсердия», «дабигатран», «апиксабан», «ривароксабан», «эдоксабан», «генный полиморфизм», «фармакогенетика», ABCB1, ABCG2 и CYP3A4.

Результаты и обсуждение

Согласно проанализированной литературе, распространенность тромбоза УЛП у пациентов с ФП, не принимающих антикоагулянты, составляет от 3,9% до 14% [9, 10, 11]. Среди 233 пациентов с ФП длительностью более 48 часов, которые не получали антикоагулянтной терапии, по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭХОКГ), у 15% были обнаружены признаки тромба в ЛП, и во всех случаях, кроме одного, он располагался в УЛП [12]. В другой когорте из 272 испытуемых с ФП без сопутствующей клапанной патологии, распространенность тромбов, обнаруженных при ЧП ЭХОКГ, составила 8%, и все они располагались в УЛП [13].

Анализируя результаты одного из исследований по изучению использования ПОАК при ФП было установлено, что среди 32 пациентов, принимавших ПОАК в течение как минимум 3 недель, у 8 из них (25%) был выявлен тромбоз УЛП. Данные указывают на образование тромба в области УЛП, несмотря на трехнедельное использование антикоагулянтной терапии, что свидетельствует о возможной резистентности данной группы пациентов к ПОАК [14].

С января 2014 по декабрь 2018 года на базе двух медицинских центров в Италии (г. Милан, г. Брешиа) было проанализировано 8888 трансэзофагеальных эхокардиограмм. У 265 пациентов был обнаружен тромбоз УЛП, из которых у 256 (96,6%) наблюдалась ФП, тогда как у 9 пациентов (3,4%) на момент исследования был синусовый ритм. ПОАК были назначены 71 пациенту с тромбозом УЛП (27%). Из 71 пациента, принимавших ПОАК, 24 пациентам (9,1%) был рекомендован апиксабан, 24 (9,1%) – дабигатран, 18 (7%) – ривароксабан и 5 (2,3%) – эдоксабан. Для проведения контрольной ЧП ЭХОКГ явились 50 пациентов, из которых у 39 пациентов (71%) наблюдался лизис тромба, тогда как у 11 пациентов (29%) тромб сохранялся [15].

В 2016 г. в American Heart Journal были опубликованы результаты исследования X-TRA. В исследование были включены 53 пациента, у которых оценивалась эффективность применения ривароксабана в терапии тромбоза УЛП. При ЧП ЭХОКГ, выполнявшейся через 6–8 недель антикоагулянтной терапии, лизирование тромба УЛП было достигнуто только у 22 пациентов (41,5%), что, естественно, не может рассматриваться как удовлетворительный результат терапии [16].

На современном этапе развития клинической фармакологии все большую популярность набирает «персонализированная медицина», т. е. учет индивидуального профиля пациента

при лечении различных заболеваний. Ведущее место в персонализации занимает учет генетических особенностей – выявление полиморфизмов тех или иных генов, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств и обуславливающих индивидуальный ответ на терапию [17].

Группа ПОАК не исключение. На данный момент доказана и изучена роль полиморфизма генов ABCB1, ABCG2, CYP3A5, CES1 и SULT1A1 в отношении влияния на профиль эффективности и безопасности апиксабана, дабигатрана и ривароксабана. При проведении молекулярно-биологического тестирования и выявлении прогностически неблагоприятных полиморфизмов генов следует рассмотреть возможность использования альтернативных антикоагулянтов, таких как варфарин и низкомолекулярные гепарины (НМГ) [18].

При анализе исследований по поводу влияния фармакогенетических особенностей пациента на эффективность ривароксабана было обнаружено, что однонуклеотидная замена в гене ABCB1 c.3435 C>T и гаплотип 1236T-2677T-3435T связаны с более низким риском, а гаплотипы 1236C-2677G-3435C и 1236T-2677G-3435C – с более высоким риском тромбоэмболических осложнений у пациентов, принимающих ривароксабан [19]. Экспрессия белков-транспортеров ПОАК может зависеть от генотипа ABCB1. Систематический обзор и метаанализ, проведенный Xie et al., показали, что Cmax была ниже у носителей варианта rs1045642 CC гена ABCB1 по сравнению с носителями TT, и у носителей rs2032582 GG по сравнению с носителями аллеля AT, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC0-∞) была ниже у носителей аллеля rs1045642 CC, чем у носителей аллеля TT [20]. Впоследствии результаты секвенирования экзома сравнивались у пациентов с эмболическим инсультом, получавшими терапию ПОАК, и контрольной группой. По сравнению с контрольной группой у пациентов с эмболическим инсультом чаще наблюдался вариант rs2235033 гена ABCB1 (62,5% против 39,4%, P=0,028). Значимых различий в других исследованных однонуклеотидных вариантах гена ABCB1 обнаружено не было. Анализ общих гаплотипов показал значимые различия в наличии гаплотипов AAAGAACT (19,3% против 39,0%, P=0,044), GGCGGGAT (19,5% против 6,4%, P=0,049), AGAA (30,8% против 51,4%, P=0,039) и CGGG (23,1% против 7,6%, P=0,024) [21].

Авторы одного фармакогенетического исследования изучали корреляцию между генетическими полиморфизмами ферментов CYP и транспортеров ABCB1 и ABCG2 при низких концентрациях ривароксабана. Было сделано важное наблюдение относительно людей, носителей аллелей AA гена ABCG2 c.421, что подтверждается генотипированием 4 из 86 участников. В частности, у этих лиц наблюдались более низкие минимальные концентрации ривароксабана по сравнению с другими пациентами [22]. В повторных исследованиях оценили влияние этих полиморфизмов на пять фармакокинетических параметров у здоровых людей [23]. Оба исследования показали, что аллель AA в гене ABCG2 c.421 может влиять на фармакокинетические параметры и биодоступность, что предполагает, что вариация AA связана с потерей функции ривароксабана.

Ueshima S. et al. (2017) обнаружили, что у пациентов с ФП и гомозиготным генотипом TT гена ABCB1 1236 C>T может наблюдаться снижение концентрации апиксабана в крови по сравнению с пациентами с генотипами CC и CT. Это указывает на то, что носительство аллеля T может быть связано с повышенным клиренсом апиксабана. Полиморфизм гена CYP3A53 также влияет на уровень концентрации препарата. Установлено, что соотношение «концентрация/доза» апиксабана у пациентов с генотипами CYP3A5 *1/*3 и *3/*3 превышает аналогичный показатель у пациентов с генотипом CYP3A5 *1/*1 в 1,67 и 1,60 раза соответственно. Однако это исследование проводилось на пациентах азиатского происхождения, что не позволяет экстраполировать результаты на другие расовые и этнические группы [24].

Влияние на фармакокинетику апиксабана изучали в исследовании Dimatteo C., в котором участвовали пациенты европейской популяции с ФП по полиморфному маркеру rs4148738 гена ABCB1. Обладатели генотипа AA rs4148738 имели более высокие пиковые уровни апиксабана по сравнению с носителями аллеля G. В целом пиковые уровни апиксабана у носителей варианта ABCB1 rs4148738 G оказались снижены на 26% у гетерозигот и на 32% – у гомозигот [25]. Носительство высокофункционального аллеля CYP1A2*1F (rs762551) может привести к ускорению метаболизма апиксабана. Курение является хорошо известным активатором CYP1A2 (особенно у носителей аллеля CYP1A2*1F). Это приводит к более быстрому расщеплению лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием изофермента CYP1A2, что, в свою очередь, может привести к недостаточной концентрации этих препаратов в организме для достижения значимого терапевтического эффекта [26].

Важную роль в метаболизме апиксабана играют сульфотрансферазы SULT1A1 и SULT1A2, особенно в сульфатировании о-деметил-апиксабана, который является основным метаболитом, составляющим 25% активного вещества. Известно, что SULT1A1 более эффективен в этом процессе, чем SULT1A2. Важно отметить, что сульфат о-деметил-апиксабана не обладает ингибирующей активностью в отношении фактора Ха, что может влиять на антикоагулянтную эффективность апиксабана. В литературе описаны три ключевых однонуклеотидных варианта гена SULT1A1: SULT1A1*1 (дикий тип), SULT1A1*2 (rs9282861) и SULT1A1*3 (rs1801030). Вариант SULT1A1*3 демонстрирует умеренный потенциал влияния на антикоагулянтный эффект апиксабана, в то время как SULT1A1*2 обладает низким потенциалом влияния на метаболизм препарата. Различия

в ферментативной активности аллоферментов могут приводить к значительным вариациям в концентрациях метаболитов и, соответственно, в антикоагулянтной эффективности апиксабана. Однако связь полиморфизмов SULT1A1 с фармакокинетикой и клиническими результатами терапии апиксабаном еще не изучалась [28].

В казахстанском исследовании было изучено влияние полиморфизма генов на фармакокинетику апиксабана/дабигатрана. Выявили, что полиморфизм варианта rs8192935 в гене CES1 был связан с изменениями концентрации дабигатрана в плазме крови у пациентов с ФП без сопутствующей клапанной патологии. Согласно результатам, биотрансформация дабигатрана происходила быстрее у лиц с генотипом GG rs8192935 в гене CES1, чем у лиц с генотипом AA [27].

Заключение

Таким образом, изучение генетических особенностей лекарственных средств, в частности ПОАК, позволит подобрать оптимальную схему лечения для пациентов с тромбозом УЛП и ФП с учетом индивидуального ответа на терапию. Это, в свою очередь, может снизить количество тромбоэмболических осложнений и ускорить процесс проведения кардиоверсии.

Однако из-за значительной неоднородности существующих исследований и отсутствия согласованности результатов, имеющихся на сегодняшний день, данные имеют ограниченное значение. Таким образом, проведение более масштабных многоцентровых клинических исследований в различных этнических группах остается актуальным. Эти исследования должны включать достаточное количество пациентов для подтверждения потенциальных локусов генов, подлежащих тестированию, у пациентов с резистентным к терапии ПОАК тромбозом УЛП. Результаты таких научных работ могут стать ценным инструментом для врачей при выборе оптимальных дозировок ПОАК, особенно в случаях, требующих длительной фармакотерапии.

Литература

1. Fitzmaurice, D. A. Research into practice: management of atrial fibrillation in general practice / D. A. Fitzmaurice, F. D. Hobbs // Br J Gen Pract. – 2014. – Vol. 64, № 627. – P. 540-542. – doi: 10.3399/bjgp14X682057.
2. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China / X. Du, L. Guo, S. Xia [et al.] // Heart. – 2021. – Vol. 107, № 7. – P. 535-41. – doi: 10.1136/heartjnl-2020-317915.
3. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study / M. A. Shkolnikova, D. A. Jdanov, R. A. Ildarova [et al.] // J Geriatr Cardiol. – 2020. – Vol. 17, № 2. – P. 74-84. – doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.
4. Gene polymorphism as a cause of hemorrhagic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral vitamin K-independent anticoagulants / A. Abdrakhmanov, A. Shaimerdinova, Z. Suleimen [et al.] // Ther Adv Cardiovasc Dis. – 2024. – Vol. 18. – Art. 17539447241249886. – doi: 10.1177/17539447241249886.
5. Blackshear J. L. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation / J. L. Blackshear, J. A. Odell // Ann Thorac Surg. – 1996. – Vol. 61, № 2. – P. 755-759. – doi: 10.1016/0003-4975(95)00887-X.
6. Watson, T. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited / T. Watson, E. Shantsila, G. Y. Lip // Lancet. – 2009. – Vol. 373, № 9658. – P. 155-66. – doi: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4.
7. An Observational Study: Clinical Manifestations and Prognosis of Left Atrial Thrombosis in Atrial Fibrillation / Q. Yang, S. Liu, J. Wang, Y. Guo // SN Compr Clin Med. – 2023. – Vol. 5, № 1. – P. 159. – doi: 10.1007/s42399-023-01500-5.
8. Left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation who underwent oral anticoagulation / J. Karwowski, J. Rekosz, R. Mączyńska-Mazuruk [et al.] // Cardiol J. – 2024. – Vol. 31, № 3. – P. 461-471. – doi: 10.5603/CJ.a2022.0054.
9. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study / M. F. Stoddard, P. R. Dawkins, C. R. Prince, N. M. Ammash // J Am Coll Cardiol. – 1995. – Vol. 25, № 2. – P. 452-459. – doi: 10.1016/0735-1097(94)00396-8.
10. ECG-gated dual-source CT for detection of left atrial appendage thrombus in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation / S. Kapa, M. W. Martinez, E. E. Williamson [et al.] // J Interv Card Electrophysiol. – 2010. – Vol. 29, № 2. – P. 75-81. – doi: 10.1007/s10840-010-9505-5.
11. Management and outcomes of patients with left atrial appendage thrombus prior to percutaneous closure / L. Marroquin, G. Tirado-Conte, R. Pracoń [et al.] // Heart. – 2022. – Vol. 108, № 14. – P. 1098-1106. – doi: 10.1136/heartjnl-2021-319811.
12. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation / W. J. Manning, D. I. Silverman, S. E. Katz [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1994. – Vol. 23, № 7. – P. 1535-40. – doi: 10.1016/0735-1097(94)90652-1.
13. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation / D. Y. Leung, I. W. Black, G. B. Cranney [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1994. – Vol. 24, № 3. – P. 755-62. – doi: 10.1016/0735-1097(94)90025-6.
14. Incidence of left atrial appendage thrombus despite 3 weeks of anticoagulation and the need for precardioversion echocardiography / M. Erickson, H. Yadav, E. Sneij [et al.] // Ann Noninvasive Electrocardiol. – 2022. – Vol. 27, № 5. – P. e12989. – doi: 10.1111/anec.12989.
15. Prevalence and Rate of Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Two-Center Retrospective Real-World Study / P. Faggiano, E. Dinatolo, A. Moreo [et al.] // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 6. – Art. 1520. – doi: 10.3390/jcm11061520.
16. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF) / G. Y. Lip, C. Hammerstingl, F. Marin [et al.] // Am Heart J. – 2016. – Vol. 178. – P. 126-34. – doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007

17. Goetz, L. H. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress / L. H. Goetz, N. J. Schork // Fertil Steril. – 2018. – Vol. 109, № 6. – P. 952-963. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006.
18. Актуальные вопросы применения и эффективности прямых оральных антикоагулянтов с учётом их фармакогенетических особенностей / Е. В. Ганцгорн, А. В. Сафроненко, Е. В. Губин [и др.] // Биомедицина. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 37-44. – doi: 10.33647/2074-5982-19-2-37-44. – edn: DXRMDO.
19. Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users / J. Lähteenmäki, A. L. Vuorinen, J. Pajula [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2021. – Vol. 110, № 3. – P. 768-776. – doi: 10.1002/cpt.2316.
20. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis / Q. Xie, Q. Xiang, G. Mu [et al.] // Curr Pharm Des. – 2018. – Vol. 24, № 30. – P. 3558-3565. – doi: 10.2174/1381612824666181018153641.
21. ABCB1 gene single nucleotide variants and haplotypes in atrial fibrillation patients experiencing adverse events on direct oral anticoagulation: a whole gene exome sequencing study / M. Samoš, M. Škereňová, V. Nosá [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol. – 2025. – Vol. 86, № 1. – P. 50-59. – doi: 10.1097/FJC.0000000000001695.
22. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation / J. Nakagawa, T. Kinjo, M. Iizuka [et al.] // Basic Clin Pharmacol Toxicol. – 2021. – Vol. 128, № 2. – P. 297-304. – doi: 10.1111/bcpt.13488.
23. ABCG2 polymorphism and rivaroxaban pharmacokinetics in healthy individuals after a single dose / A. F. D. Santos, Q. A. S. Francisco, J. B. Nunes [et al.] // Braz J Med Biol Res. – 2024. – Vol. 57. – P. e13257. – doi: 10.1590/1414-431X2024e13257.
24. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation / S. Ueshima, D. Hira, R. Fujii [et al.] // Pharmacogenet Genomics. – 2017. – Vol. 27, № 9. – P. 329-336. – doi: 10.1097/FPC.0000000000000294.
25. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability / C. Dimatteo, G. D'Andrea, G. Vecchione [et al.] // Thromb Res. – 2016. – Vol. 145. – P. 24-26. – doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.005.
26. CYP1A2 / SNPedia. – URL: https://www.snpedia.com/index.php/CYP1A2 (дата обращения: 22.05.26).
27. The Distribution of the Genotypes of ABCB1 and CES1 Polymorphisms in Kazakhstani Patients with Atrial Fibrillation Treated with DOAC / A. Abdrakhmanov, A. Akilzhanova, A. Shaimerdinova [et al.] // Genes (Basel). – 2023. – Vol. 14, № 6. – Art. 1192. – doi: 10.3390/genes14061192.
28. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions / N. A. Shnayder, M. M. Petrova, P. A. Shesternya [et al.] // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, № 5. – Art. 451. – doi: 10.3390/biomedicines9050451.

References

1. Fitzmaurice DA, Hobbs FD. Research into practice: management of atrial fibrillation in general practice. *Br J Gen Pract*. 2014;64(627):540-2. doi: 10.3399/bjgp14X682057.
2. Du X, Guo L, Xia S, Du J, Anderson C, Arima H, Huffman M, Yuan Y, Zheng Y, Wu S, Guang X, Zhou X, Lin H, Cheng X, Dong J, Ma C. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China. *Heart*. 2021;107(7):535-41. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317915.
3. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, Shcherbakova NV, Polyakova EB, Mikhaylov EN, Shalnova SA, Shkolnikov VM. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol.* 2020;17(2):74-84. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.
4. Abdrakhmanov A, Shaimerdinova A, Suleimen Z, Abildinova S, Albayev R, Tuyakova G, Rib E, Beysenbayeva A, Kabduyeva G, Bekbossynova M. Gene polymorphism as a cause of hemorrhagic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral vitamin K-independent anticoagulants. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2024;18:17539447241249886. doi: 10.1177/17539447241249886.
5. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):755-9. doi: 10.1016/0003-4975(95)00887-X.
6. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4.
7. Yang Q, Liu S, Wang J, Guo Y. An Observational Study: Clinical Manifestations and Prognosis of Left Atrial Thrombosis in Atrial Fibrillation. *SN Compr Clin Med*. 2023;5(1):159. doi: 10.1007/s42399-023-01500-5.
8. Karwowski J, Rekosz J, Mączyńska-Mazuruk R, Wiktorska A, Wrzosek K, Loska W, Szmarowska K, Solecki M, Sumińska-Syska J, Dłużniewski M. Left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation who underwent oral anticoagulation. *Cardiol J.* 2024;31(3):461-471. doi: 10.5603/CJ.a2022.0054.
9. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):452-9. doi: 10.1016/0735-1097(94)00396-8.
10. Kapa S, Martinez MW, Williamson EE, Ommen SR, Syed IS, Feng D, Packer DL, Brady PA. ECG-gated dual-source CT for detection of left atrial appendage thrombus in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2010;29(2):75-81. doi: 10.1007/s10840-010-9505-5.
11. Marroquin L, Tirado-Conte G, Pracoń R, Streb W, Gutierrez H, Boccuzzi G, Arzamendi-Aizpurua D, Cruz-González I, Ruiz-Nodar JM, Kim JS, Freixa X, Lopez-Minguez JR, De Backer O, Ruiz-Salmeron R, Dominguez A, McInerney A, Peral V, Estevez-Loureiro R, Fernandez-Nofrerias E, Freitas-Ferraz AB, Saia F, Huczek Z, Gheorghe L, Salinas P, Demkow M, et al. Management and outcomes of patients with left atrial appendage thrombus prior to percutaneous closure. *Heart*. 2022;108(14):1098-1106. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319811.
12. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, Munson JT, Douglas PS. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(7):1535-40. doi: 10.1016/0735-1097(94)90652-1.
13. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Prognostic implications of left atrial spontaneous

echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(3):755-62. doi: 10.1016/0735-1097(94)90025-6.
14. Erickson M, Yadav H, Sneij E, Austin J, Manyam H. Incidence of left atrial appendage thrombus despite 3 weeks of anticoagulation and the need for precardioversion echocardiography. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2022;27(5):e12989. doi: 10.1111/anec.12989.
15. Faggiano P, Dinatolo E, Moreo A, De Chiara B, Sbolli M, Musca F, Curnis A, Belli O, Giannattasio C, Tomasi C, Metra M, Santangelo G. Prevalence and Rate of Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Two-Center Retrospective Real-World Study. *J Clin Med*. 2022;11(6):1520. doi: 10.3390/jcm11061520.
16. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, van Eickels M, Cohen A; X-TRA study and CLOT-AF registry investigators. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016;178:126-34. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
17. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018;109(6):952-963. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006.
18. Gantsgorn EV, Safronenko AV, Gubin EV, Vlasenko VA, Rashkova EV, Malleev IM, Ivanov AV, Gerasyuta SS, Bulguryan GA, Osipenko YO, Denisenko OV, Saakyan DA, Ivanova MH. Current Issues of the Use and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants According their Pharmacogenetic Features. *Journal Biomed*. 2023;19(2):37-44. doi: 10.33647/2074-5982-19-2-37-44. edn: DXRMDO. (Russian).
19. Lähteenmäki J, Vuorinen AL, 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. Xie Q, Xiang Q, Mu G, Ma L, Chen S, Zhou S, Hu K, Zhang Z, Cui Y, Jiang J. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2018;24(30):3558-3565. doi: 10.2174/1381612824666181018153641.
21. Samoš M, Škereňová M, Nosáľ V, Škorňová I, Bolek T, Grendár M, Kamenišťáková A, Šarlinová M, Petrovičová A, Jurica J, Stančiaková L, Péč M, Halašová E, Kurča E, Sokol J, Staško J, Mokáň M. ABCB1 gene single nucleotide variants and haplotypes in atrial fibrillation patients experiencing adverse events on direct oral anticoagulation: a whole gene exome sequencing study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2025;86(1):50-59, doi: 10.1097/FJC.0000000000001695.
22. Nakagawa J, Kinjo T, Iizuka M, Ueno K, Tomita H, Niioka T. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021;128(2):297-304. doi: 10.1111/bcpt.13488.
23. Santos AFD, Francisco QAS, Nunes JB, Colombo FA, Boralli VB. ABCG2 polymorphism and rivaroxaban pharmacokinetics in healthy individuals after a single dose. *Braz J Med Biol Res*. 2024;57:e13257. doi: 10.1590/1414-431X2024e13257.
24. Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Horie M, Terada T, Katsura T. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(9):329-336. doi: 10.1097/FPC.0000000000000294.
25. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Tiscia GL, Santacroce R, Correale M, Brunetti N, Grandone E, Testa S, Margaglione M. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;145:24-6. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.005.
26. SNPedia. CYP1A2 [Internet]. Available from: https://www.snpedia.com/index.php/CYP1A2.
27. Abdrakhmanov A, Akilzhanova A, Shaimerdinova A, Zhalbinova M, Tuyakova G, Abildinova S, Albayev R, Ainabekova B, Chinybayeva A, Suleimen Z, Bekbossynova M. The Distribution of the Genotypes of ABCB1 and CES1 Polymorphisms in Kazakhstani Patients with Atrial Fibrillation Treated with DOAC. *Genes (Basel)*. 2023;14(6):1192. doi: 10.3390/genes14061192.
28. Shnayder NA, Petrova MM, Shesternya PA, Savinova AV, Bochanova EN, Zimnitskaya OV, Pozhilenkova EA, Nasyrova RF. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines*. 2021;9(5):451. doi: 10.3390/biomedicines9050451.

PHARMACOGENETIC ASPECTS OF LEFT ATRIAL APPENDAGE THROMBOSIS THERAPY: RESISTANCE TO TREATMENT WITH DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

O. V. Budrevich, V. A. Snezhitskiy

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disorder associated with an increased risk of thromboembolic complications. According to various sources, the prevalence of AF ranges from 5-10% in the population over 65 years of age. More than 90% of blood clots found in patients with non-valvular AF and 57% of blood clots found in valvular AF are formed in the left atrial appendage (LAA). The use of direct oral anticoagulants (DOACs) reduces the risk of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. However, despite their efficacy, clinical observations have shown that some patients still develop thrombi in the LAA while taking DOACs, indicating resistance to anticoagulant therapy.

Study Objective. To assess the prevalence of LAA thrombosis in patients with non-valvular AF, analyze the effectiveness of anticoagulant therapy for LAA thrombosis, and identify possible factors associated with resistance to DOACs.

Material and methods. We analyzed the scientific publications selected from the PubMed, Cochrane, Google Scholar and CyberLeninka databases using the following keywords: "left atrial appendage", "dabigatran", "apixaban", "rivaroxaban", "edoxaban", "gene polymorphism", "pharmacogenetics", "ABCB1", "ABCG2," and "CYP3A4".

Results. To date, the role of ABCB1, ABCG2, CES1, CYP3A5 and SULT1A1 gene polymorphisms in influencing the efficacy and safety profile of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban has been proven and studied. It is becoming urgent to conduct larger, multicenter clinical studies to confirm the potential loci of genes to be tested in patients with LAA thrombosis resistant to DOACs therapy.

Conclusion. The results of these studies can be a valuable tool for physicians when choosing appropriate dosages of DOACs.

***Keywords**: ABCB1, ABCG2, CYP3A4, CYP3A5, apixaban, dabigatran, gene polymorphism, pharmacogenetics, atrial fibrillation, rivaroxaban*

***For citation**: Budrevich OV, Snezhitskiy VA. Pharmacogenetic aspects of left atrial appendage thrombosis therapy: resistance to treatment with direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Journal of the Grodno State Medical University. 2026;24(3):231-237. https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-3-231-237*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors
*Будревич Ольга Викторовна / Budrevich Olga, e-mail: 23olga03olga99@mail.ru, ORCID: 0009-0001-8500-5470
Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Viktor, ORCID: 0000-0002-1706-1243
** – автор, ответственный за переписку / corresponding author*

Поступила / Received: 16.02.2026 *Принята к публикации / Accepted for publication: 21.05.2026*