

Фармакогенетика новых пероральных антикоагулянтов

Б.А. Азимова^{1,2}, К.Ю. Николаев^{2,3}, А.С. Воробьев^{1,2}, И.А. Урванцева^{1,2}

¹БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии"», Сургут, Россия;

²БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия;

³НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр – Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзоре представлены современные данные об исследованиях, изучающих влияние генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность терапии новыми пероральными антикоагулянтами. Установлено, что печёночная карбоксилэстераза, кодируемая геном *CES1*, и P-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*, оказывают существенное влияние на фармакокинетику дабигатрана. Роль генов, кодирующих ферменты глюкуронизации (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*), участвующих в метаболизме активного дабигатрана, изучена недостаточно. У пациентов с полиморфизмом rs4148738 гена *ABCB1* отмечено повышение пиковой концентрации апиксабана. Полиморфизмы rs776746 и rs77674 гена *CYP3A5* оказывают большое влияние на концентрацию апиксабана у пациентов азиатской популяции, увеличивая риск развития кровотечений. Влияние распространенных генетических вариантов гена сульфотрансферазы *SULT1A1* на метаболизм апиксабана ещё не исследовано. Исследование белка BCRP, кодируемого геном *ABCG2*, на фармакокинетику апиксабана – малоизученное и многообещающее направление. *ABCB1* и *CYP3A4* системы цитохрома P450 оказывают влияние на метаболизм ривароксабана, однако число исследований, посвящённых изучению влияния полиморфизмов этих генов на фармакокинетику ривароксабана, ограничено. Таким образом, целесообразно проведение масштабных популяционных исследований для уточнения клинической значимости генотипирования целевых пациентов, принимающих новые пероральные антикоагулянты.

Ключевые слова: дабигатран, апиксабан, ривароксабан, фармакогенетика, эффективность, безопасность

Для цитирования: Азимова Б.А., Николаев К.Ю., Воробьев А.С., Урванцева И.А. Фармакогенетика новых пероральных антикоагулянтов. *CardioСоматика*. 2022. Т. 13, № 3. С. XXX-XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS107195>

REVIEW

Pharmacogenetics of new oral anticoagulants

Bella A. Azimova^{1,2}, Konstantin Yu. Nikolayev^{2,3}, Anton S. Vorobyov^{1,2}, Irina A. Urvantseva^{1,2}

¹District Cardiological Dispensary Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut, Russia;

²Surgut State University, Surgut, Russia;

³Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of RAS, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The review presents modern studies the effect of genetic polymorphisms on the efficiency and safety of therapy with new oral anticoagulants. Hepatic carboxylesterase encoded by the *CES1* gene and P-glycoprotein encoded by the *ABCB1* gene affect dabigatran pharmacokinetics. The role of glucuronidation enzymes (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*) involved in active dabigatran metabolism is poorly understood. An increase in the peak apixaban concentration was noted in patients with the rs4148738 polymorphism of the *ABCB1* gene. Polymorphisms rs776746 and rs77674 of the *CYP3A5* gene affect concentration of apixaban in Asian patients and thus increased the bleeding risk. The effect *SULT1A1* sulfotransferase on the metabolism of apixaban has yet to be studied. The BCRP protein encoded by the *ABCG2* gene is a poorly studied but promising direction for the pharmacokinetics of apixaban. *ABCB1* and *CYP3A4* of the cytochrome P450 system affect the rivaroxaban metabolism, however, the number of studies devoted to examining the effect of polymorphisms of these genes on the rivaroxaban pharmacokinetics limited. Thus, large studies are needed to clarify the clinical relevance of genotyping in target patients taking new oral anticoagulants.

Keywords: dabigatran, apixaban, rivaroxaban, pharmacogenetics, efficiency, safety

For citation: Azimova BA, Nikolayev KYu, Vorobyov AS, Urvantseva IA. Pharmacogenetics of new oral anticoagulants. *Cardiosomatics*. 2022;13(3):XXX-XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS107195>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НОАК – новые оральные антикоагулянты

ОНВ – однонуклеотидный вариант

ФП – фибрилляция предсердий

ABCB1 – ген P-гликопротеина

ABCG2 – ген белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP)

BCRP – белок устойчивости к раку молочной железы

CES1 – печёночная карбоксилэстераза 1

CYP3A5 – цитохром P450 3A5

CYP3A4 – цитохром P450 3A4

SULT – сульфотрансфераза

SULT1A1 – сульфотрансфераза 1A1

UGT – уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераза, УДФ-глюкуронилтрансфераза

UGT1A9 – УДФ-глюкуронилтрансфераза 1A9

UGT2B7 – УДФ-глюкуронилтрансфераза 2B7

UGT2B15 – УДФ-глюкуронилтрансфераза 2B15

ОБОСНОВАНИЕ

Тромбоэмболические осложнения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), в частности ишемический инсульт и системные эмболии, являются одними из самых серьезных [1]. Антагонисты витамина К (варфарин) длительное время применяли для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП [2]. Главными недостатками этой группы препаратов считают постоянный контроль международного нормализованного отношения и большое число межлекарственных взаимодействий [3], что приводит к снижению приверженности к лечению и повышению риска возникновения неблагоприятных событий, в том числе геморрагических осложнений [4]. Для преодоления ограничений, связанных с применением антагонистов витамина К, была создана группа новых оральных антикоагулянтов (НОАК), включающая в том числе дабигатран, ривароксабан и апиксабан [2].

Увеличение числа назначений препаратов этой группы приводит к повышению частоты кровотечений, которые требуют госпитализации. Отмечено, что в Великобритании на каждые 10% увеличения назначения НОАК врачами общей практики относительно остальных антикоагулянтов регистрировали увеличение числа геморрагических осложнений на 0,9%. При этом с началом использования данной группы препаратов в этой стране с 2011 по 2016 год наблюдали 4929 дополнительных случаев экстренной госпитализации по поводу кровотечений [5, 6].

Дабигатран является прямым конкурентным ингибитором тромбина. После всасывания при помощи печёночной карбоксилэстеразы 1 (CES1) дабигатрана этексилат превращается в активную форму – дабигатран [7]. Большую роль в метаболизме этого препарата играют печёночная карбоксилэстераза, кодируемая геном *CES1*, а также Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*. Дабигатран не метаболизируется изоферментами цитохрома P450 печени и не меняет их активности [8]. Помимо *CES1* и *ABCB1* в его метаболизме (элиминации) участвуют ферменты глюкуронизации (UGT) UGT2B15, UGT1A9 и UGT2B7 [1, 9].

Остальные представители группы НОАК (ривароксабан и апиксабан) – это прямые обратимые ингибиторы фактора Ха. Оба они являются субстратом для Р-гликопротеина, кодируемого геном *ABCB1*. Немаловажную роль в их метаболизме играют изоферменты системы цитохрома P450, сульфотрансферазы (SULT), а также белок устойчивости к раку молочной железы (BCRP), кодируемый геном *ABCG2* [2, 10].

С появлением НОАК резко возросло количество назначений данной группы препаратов, что сопровождается увеличением числа геморрагических осложнений на фоне терапии. За последнее время проведено немало исследований, направленных на изучение влияния фармакогенетических факторов на эффективность и безопасность лечения НОАК. Однако, несмотря на это особенности фармакогенетики НОАК остаются недостаточно изученными [11].

Цель исследования – проанализировать современные данные о влиянии генетических механизмов на эффективность и безопасность терапии НОАК.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск и анализ публикаций по указанной проблеме проводился с 2001 по 2021 год в электронных базах данных и библиотеках MEDLINE / PubMed, eLIBRARY и Google Scholar по следующим ключевым словам (на русском и английском языке): «дабигатран», «апиксабан», «ривароксабан», «фармакогенетика», «эффективность», «безопасность», «dabigatran», «apixaban», «rivaroxaban»,

«pharmacogenetics», «efficiency», «safety». В представленном обзоре литературы рассматривали только статьи, имеющие полнотекстовый доступ. В итоге нами проанализировано 45 источников, из которых отобрано 30.

ОБСУЖДЕНИЕ

ДАБИГАТРАН

Печёночная карбоксилэстераза, кодируемая геном *CES1*

В крупном исследовании RE-LY оценивали относительный риск развития геморрагических событий у пациентов европейского происхождения с неклапанной ФП и факторами риска возникновения тромбоэмболических осложнений. У обладателей полиморфизма rs2244613 гена *CES1* отмечено снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана в крови на 15% и уменьшение относительного риска развития кровотечений на 27%, а также наблюдалась тенденция к снижению риска возникновения «крупных» кровотечений [12]. Также в исследовании RE-LY изучали полиморфизм rs8192935 гена *CES1*. Зарегистрировано снижение пиковой равновесной концентрации у обладателей полиморфизма rs8192935 гена *CES1*. Присутствие минорных аллелей rs8192935 *CES1* не приводило к клинически существенным изменениям частоты ишемических и геморрагических осложнений [12].

В исследовании С. Dimatteo и соавт. исследовали эффективность дабигатрана у пациентов европейского происхождения с ФП по полиморфизму rs8192935 гена *CES1*. Обнаружено, что у гетерозигот имеет место снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 3%, у гомозигот – на 11% [13].

В работе Q. Ji и соавт. оценивали влияние полиморфизмов rs8192935 и rs2244613 гена *CES1* на риск возникновения кровотечений у пациентов азиатского происхождения с неклапанной ФП, которые находились на терапии дабигатраном. Исследование показало, что минорный аллель (С) rs8192935 гена *CES1* ассоциировался с низкими значениями концентрации дабигатрана в плазме крови и активированного частичного тромбопластинового времени. Минорный аллель (А) rs2244613 гена *CES1* был связан с повышенной концентрацией дабигатрана в крови и более высокими рисками незначительных кровотечений [14].

Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*

В исследовании I. Gouin-Thibault и соавт. изучали полиморфизмы rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* у пациентов европейского происхождения с неклапанной ФП, принимавших дабигатран отдельно или совместно с кларитромицином. Установлено, что генотип по *ABCB1* не оказывал значимого влияния на фармакокинетику препарата. Отмечено двукратное повышение концентрации дабигатрана независимо от генотипа по *ABCB1* при использовании его совместно с кларитромицином [15].

В исследовании С. Dimatteo и соавт. не было обнаружено значительного влияния однонуклеотидного варианта (ОНВ) rs4148738 гена *ABCB1* на концентрацию дабигатрана в крови [13].

В исследовании RE-LY выявлено, что минорный аллель rs4148738 гена *ABCB1* способствовал повышению пиковой равновесной концентрации дабигатрана на 12%, но не ассоциировался с развитием геморрагических и тромбоэмболических событий [12].

Д.А. Сычёвым и соавт. изучалось влияние ОНВ гена *ABCB1* на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов европейского происхождения после эндопротезирования коленного сустава. Авторами подтверждено, что носительство ОНВ С3435Т *ABCB1* может играть важную роль в изменении концентрации дабигатрана, однако данных о влиянии ОНВ rs4148738 гена *ABCB1* на пиковую концентрацию дабигатрана не получено [16].

В систематическом обзоре и метаанализе Q. Xie и соавт. показано, что полиморфизм rs4148738 гена *ABCB1* не влияет на фармакокинетику дабигатрана [17].

Ферменты глюкуронизации UGT2B15, UGT1A9, UGT2B7

Влияние полиморфизмов генов, кодирующих ферменты UGT1A9, UGT2B7 и UGT2B15, на системное воздействие дабигатрана до настоящего времени не изучалось. Основным и представляющим наибольший интерес ферментом, участвующим в элиминации дабигатрана, является UGT2B15 [18].

X. He и соавт. исследовали ассоциации носительства ОНВ гена *UGT2B15* и концентрации лекарственных средств, метаболизирующихся сходным с дабигатраном путём. Обнаружено, что носительство аллеля A rs1902023 гена *UGT2B15* ассоциировано со снижением клиренса оксазепамы, увеличивая тем самым риск развития нежелательных реакций. В связи с этим существует гипотеза, о том, что этот ОНВ может оказывать существенное влияние на метаболизм лекарственных средств, являющихся субстратами для UGT2B15, в частности на метаболизм дабигатрана. В исследование включали здоровых добровольцев европейского происхождения [1, 19].

АПИКСАБАН

Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*

Влияние на фармакокинетику апиксабана исследовали в исследовании C. Dimatteo, 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 [20].

В работе A.B. Крюкова и соавт. оценивали пиковую концентрацию апиксабана по полиморфному маркеру rs1045642 гена *ABCB1* у пациентов европейской популяции с неклапанной ФП и кардиоэмболическим инсультом. В группах с различными генотипами по полиморфному маркеру rs1045642 гена *ABCB1* пиковая концентрация апиксабана статистически значимо не различалась [21].

Изоферменты системы цитохрома P450 (CYP3A5)

В работе S. Ueshima и соавт. авторы изучали влияние полиморфизма rs776746 гена *CYP3A5* на риск развития кровотечений у пациентов азиатской популяции с ФП, принимавших апиксабан. Гетерозиготные носители (генотип AG) имели умеренно сниженный метаболизм апиксабана, тогда как у гомозиготных (генотип GG) изофермент CYP3A5 не экспрессировался, что является фактором риска развития нежелательных реакций (в частности кровотечений) при приёме апиксабана [22]. В этом же исследовании исследовали влияние полиморфизма rs77674 гена *CYP3A5* на фармакокинетику апиксабана у пациентов азиатской популяции с ФП. Установлено, что пациенты с гомозиготным генотипом TT (rs77674) гена *CYP3A5* имели пониженные концентрации апиксабана в крови по сравнению с пациентами с генотипами CC и CT [22].

Сульфотрансфераза SULT1A1

Сульфотрансфераза SULT1A1 ответственна за сульфатирование о-деметил-апиксабана в о-деметилапиксабан сульфат. Однако влияние распространённых генетических вариантов гена *SULT1A1* на метаболизм апиксабана у пациентов ещё не исследовано [2, 23, 24].

Белок BCRP, кодируемый геном *ABCG2*

BCRP (белок устойчивости к раку молочной железы, кодируемый геном *ABCG2*) обеспечивает абсорбцию и выведение апиксабана из просвета кишечника и почечных канальцев. Влияние этого белка на фармакокинетику апиксабана является малоизученным и многообещающим направлением [2, 25].

В исследовании Gulilat и соавт. изучалось влияние генотипа rs2231142 *ABCG2* 421C >A на фармакокинетику апиксабана у пациентов кавказского происхождения с неклапанной ФП. Установлено, что пациенты с генотипом *ABCG2* 421C >A имеют повышенную концентрацию апиксабана в крови [26].

РИВАРОКСАБАН

Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*

K. Ing Lorenzini и соавт. описан случай кровотечения из желудочно-кишечного тракта, предположительно ассоциированный с приёмом ривароксабана у пациента-носителя аллельных вариантов полиморфизмов rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* [8, 27].

В исследовании I. Gouin-Thibault и соавт. оценивали влияние полиморфизмов rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* на фармакокинетику ривароксабана у здоровых пациентов европейского происхождения, принимавших ривароксабан отдельно и совместно с кларитромицином. Отмечено двукратное повышение концентрации ривароксабана независимо от генотипа по *ABCB1* при одновременном использовании кларитромицина. Генотип по *ABCB1* не оказывал существенного влияния на фармакокинетику ривароксабана [8, 15].

Исследование 3 пациентов с «большим» кровотечением, связанным с остаточной концентрацией ривароксабана в крови >136 нг/мл в исследовании A.L. Sennesael и соавт. показало, что все они были гетерозиготны по rs1128503, rs2032582 и rs4148738 гена *ABCB1*. Двое пациентов оказались гетерозиготными, а один – гомозиготным по rs1045642 гена *ABCB1* [28].

Изоферменты системы цитохрома P450 (CYP3A4)

В исследовании D. Sychev и соавт. у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей не обнаружено существенной разницы между изменениями концентрации ривароксабана в крови и носительством мутантных гаплотипов *ABCB1*-rs1045642 / *CYP3A4*-rs35599367 и *ABCB1*-rs4148738 / *CYP3A4*-rs35599367 по сравнению с соответствующими дикими гаплотипами [29]. Фармакогенетика ривароксабана на сегодняшний день изучена недостаточно [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований, посвященных фармакогенетике НОАК, демонстрируют несомненное влияние изменений генома на фармакокинетику новых оральных антикоагулянтов. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при назначении антикоагулянтной терапии необходимо учитывать межиндивидуальную вариабельность эффективности и безопасности НОАК, а также межлекарственное взаимодействие.

На сегодняшний день существует немало исследований, посвященных изучению генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность терапии НОАК. Однако, несмотря на это, данная проблема требует дальнейшего изучения. Необходимо проведение более крупных популяционных исследований по изучению фармакогенетики новых пероральных антикоагулянтов в различных этнических группах.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ данных, написание, редактирование, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All

authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал статьи является частью бюджетной темы НИИ ТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, работа выполнена по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2

Funding source. The article is a part of the budget topic of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of RAS, the work was carried out according to the State task No. АААА-А17-117112850280-2

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Азимова Белла Абдулназыровна** – аспирант каф. кардиологии БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ. Адрес: Россия, 628403, Сургут, пр-т Ленина, д. 1; E-mail: bella_azimova_surgut@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3190-3782

Николаев Константин Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, зав. лаб. неотложной терапии НИИ ТПМ. E-mail: nikolaevky@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4601-6203; eLibrary SPIN: 6638-2290

Воробьев Антон Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии, вед. науч. сотр. НОЦ БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ. E-mail: a.s.vorobyov@google.com; ORCID: 0000-0001-7014-2096; eLibrary SPIN: 1756-6168

Урванцева Ирина Александровна – канд. мед. наук, зав. каф. кардиологии БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, гл. врач БУ ХМАО-Югры ОКД ЦДиССХ. E-mail: priem@cardioc.ru; ORCID: 0000-0002-5545-9826; eLibrary SPIN: 3495-6523

✉ **Bella A. Azimova** – Graduate Student, Surgut State University. Address: Russia, 628403, Surgut, Lenin Ave., 1; E-mail: bella_azimova_surgut@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3190-3782

Konstantin Yu. Nikolayev – MD, D. Sci. (Med.), Prof., Lab. Head, Surgut State University, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine. E-mail: nikolaevky@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4601-6203; eLibrary SPIN: 6638-2290

Anton S. Vorobyov – MD, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Lead. Res., Surgut State University. E-mail: a.s.vorobyov@google.com; ORCID: 0000-0001-7014-2096; eLibrary SPIN: 1756-6168

Irina A. Urvantseva – MD, Cand. Sci. (Med.), Department Head, Chief Physician, Surgut State University, Regional Cardiological Dispensary. E-mail: priem@cardioc.ru; ORCID: 0000-0002-5545-9826; eLibrary SPIN: 3495-6523

ЛИТЕРАТУРА

1. Савинова А.В., Добродеева В.С., Петрова М.М., и др. Фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021. Т. 17, № 1. С. 146–152. doi: 10.20996/1819-6446-2021-01-04
2. Савинова А.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., и др. Фармакокинетика и фармакогенетика аписабана // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020. Т. 16, № 5. С. 852–860. doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-1
3. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // N Engl J Med. 2009. Vol. 361, N 24. P. 2342–2352. doi: 10.1056/NEJMoa0906598
4. Ross S., Pare G. Pharmacogenetics of antiplatelets and anticoagulants: a report on clopidogrel, warfarin and dabigatran // Pharmacogenomics. 2013. Vol. 14, N 13. P. 1565–1572. doi: 10.2217/pgs.13.149
5. Мирзаев К.Б., Ивашенко Д.В., Володин И.В., и др. Новые фармакогенетические маркеры риска кровотечений на фоне применения прямых оральных антикоагулянтов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020. Т. 16, № 5. С. 670–677. doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-05
6. Alfirevic A., Downing J., Daras K., et al. Has the introduction of direct oral anticoagulants (DOACs) in England increased emergency admissions for bleeding conditions? A longitudinal ecological study // BMJ Open. 2020. Vol. 10, N 5. P. e033357. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033357
7. Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Маммаев С.Н., и др. Распространенность полиморфного маркера rs2244613 гена карбоксилэстеразы 1 типа (CES1), ассоциированного с низким риском кровотечений при применении дабигатрана, у русских и в трех этнических группах Республики Дагестан // Клиническая фармакология и терапия. 2018. № 4. С. 87–90.
8. Крюков А.В., Сычев Д.А., Терещенко О.В. Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13, № 3. С. 416–421. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-416-421
9. Ebner T., Wagner K., Wienen W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological activity // Drug Metab Dispos. 2010. Vol. 38, N 9. P. 1567–1575. doi: 10.1124/dmd.110.033696
10. Carlini E.J., Raftogianis R.B., Wood T.C., et al. Sulfation pharmacogenetics: SULT1A1 and SULT1A2 allele frequencies in Caucasian, Chinese and African-American subjects // Pharmacogenetics. 2001. Vol. 11, N 1. P. 57–68. doi: 10.1097/00008571-200102000-00007
11. Ragia G., Manolopoulos V.G. Pharmacogenomics of anticoagulation therapy: the last 10 years // Pharmacogenomics. 2019. Vol. 20, N 16. P. 1113–1117. doi: 10.2217/pgs-2019-0149
12. Paré G., Eriksson N., Lehr T., et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding // Circulation. 2013. Vol. 127, N 13. P. 1404–1412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA
13. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability // Thromb Res. 2016. N 144. P. 1–5. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.025
14. Ji Q., Zhang C., Xu Q., et al. The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with atrial fibrillation // Br J Clin Pharmacol. 2020. Vol. 87, N 5. P. 2247–2255. doi: 10.1111/bcp.14646
15. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin // J Thromb Haemost. 2017. Vol. 15, N 2. P. 273–283. doi: 10.1111/bcp.14646
16. Сычев Д.А., Леванов А.Н., Шелехова Т.В., и др. Влияние полиморфизма генов ABCB1 и CES1 на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава // Атеротромбоз. 2018. № 1. С. 122–130. doi: 10.21518/2307-1109-2018-1-122-130
17. Xie Q., Xiang Q., Mu G., et al. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis // Curr Pharm Des. 2018. Vol. 24, N 30. P. 3558–3565. doi: 10.2174/1381612824666181018153641

18. Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review // *J Pers Med*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 37. doi: 10.3390/jpm11010037
19. He X., Hesse L.M., Hazarika S., et al. Evidence for oxazepam as an in vivo probe of UGT2B15: oxazepam clearance is reduced by UGT2B15 D85Y polymorphism but unaffected by UGT2B17 deletion // *Br J Clin Pharmacol*. 2009. Vol. 68, N 5. P. 721–730. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03519.x
20. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability // *Thromb Res*. 2016. N 145. P. 24–26. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.005
21. Крюков А.В., Сычев Д.А., Андреев Д.А., и др. Особенности фармакокинетики аликсабана у больных в острый период кардиоэмболического инсульта // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016. Т. 12, № 3. С. 253–259. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-253-259
22. Ueshima S., Hira D., Fujii R., et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation // *Pharm Genom*. 2017. Vol. 27, N 9. P. 329–336. doi: 10.1097/FPC.0000000000000294
23. Nagar S., Walther S., Blanchard R.L. Sulfoltransferase (SULT) 1A1 polymorphic variants *1, *2, and *3 are associated with altered enzymatic activity, cellular phenotype, and protein degradation // *Mol Pharmacol*. 2006. Vol. 69, N 6. P. 2084–2092. doi: 10.1124/mol.105.019240
24. Wang L., Raghavan N., He K., et al. Sulfation of o-demethyl apixaban: enzyme identification and species comparison // *Drug Metab Dispos*. 2009. Vol. 37, N 4. P. 802–808. doi: 10.1124/dmd.108.025593
25. Cusatis G., Sparreboom A. Pharmacogenomic importance of ABCG2 // *Pharmacogenomics*. 2008. Vol. 9, N 8. P. 1005–1009. doi: 10.2217/14622416.9.8.1005
26. Gulilat M., Keller D., Linton B., et al. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care // *J Thromb Thrombolysis*. 2020. Vol. 49, N 2. P. 294–303. doi: 10.1007/s11239-019-01962-2
27. Ing Lorenzini K., Daali Y., Fontana P., et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect // *Front Pharmacol*. 2016. N 7. P. 494. doi: 10.3389/fphar.2016.00494
28. Sennesael A.L., Larock A.S., Douxfils J., et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: Insights from a prospective study // *Thromb J*. 2018. N 16. P. 28. doi: 10.1186/s12959-018-0183-3
29. Sychev D., Minnigulov R., Bochkov P., et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 gene polymorphisms on rivaroxaban pharmacokinetics in patients undergoing total hip and knee replacement surgery // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019. Vol. 26, N 5. P. 413–420. doi: 10.1007/s40292-019-00342-4
30. Sweezy T., Mousa S.A. Genotype-guided use of oral antithrombotic therapy: A pharmacoeconomic perspective // *Per Med*. 2014. Vol. 11, N 2. P. 223–235. doi: 10.2217/pme.13.106

REFERENCES

1. Savinova AV, Dobrodeeva VS, Petrova MM, et al. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Dabigatran. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):146–152. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2021-01-04
2. Savinova AV, Petrova MM, Shnyder NA, et al. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Apixaban. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):852–860. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-1
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–2352. doi: 10.1056/NEJMoa0906598
4. Ross S, Pare G. Pharmacogenetics of antiplatelets and anticoagulants: a report on clopidogrel, warfarin and dabigatran. *Pharmacogenomics*. 2013;14(13):1565–1572. doi: 10.2217/pgs.13.149
5. Mirzaev KB, Ivashchenko DV, Volodin IV, et al. New Pharmacogenetic Markers to Predict the Risk of Bleeding During Taking of Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):670–677. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-05
6. Alfirevic A, Downing J, Daras K, et al. Has the introduction of direct oral anticoagulants (DOACs) in England increased emergency admissions for bleeding conditions? A longitudinal ecological study. *BMJ Open*. 2020;10(5):e033357. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033357
7. Abdullaev ShP, Mirzayev KB, Mammaev SN, et al. The prevalence of the polymorphic marker rs2244613 of the CES1 gene associated with a lower risk of bleeding in patients using dabigatran in russians and in the three ethnic groups of the republic of Dagestan. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;4:87–90. (In Russ).
8. Kryukov AV, Sychev DA, Tereshchenko OV. Pharmacogenetic Aspects of New Oral Anticoagulants Application. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):416–421. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-416-421
9. Ebner T, Wagner K, Wiene W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological activity. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(9):1567–1575. doi: 10.1124/dmd.110.033696
10. Carlini EJ, Raftogianis RB, Wood TC, et al. Sulfation pharmacogenetics: SULT1A1 and SULT1A2 allele frequencies in Caucasian, Chinese and African-American subjects. *Pharmacogenetics*. 2001;11(1):57–68. doi: 10.1097/00008571-200102000-00007
11. Ragia G, Manolopoulos VG. Pharmacogenomics of anticoagulation therapy: the last 10 years. *Pharmacogenomics*. 2019;20(16):1113–1117. doi: 10.2217/pgs-2019-0149
12. Paré G, Eriksson N, Lehr T, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127(13):1404–1412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA
13. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;144:1–5. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.025
14. Ji Q, Zhang C, Xu Q, et al. The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;87(5):2247–2255. doi: 10.1111/bcp.14646
15. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, 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/bcp.14646
16. Sychev DA, Levanov AN, Shelehova TV, et al. Impact of ABCB1 and CES1 genetic polymorphisms on trough steady-state dabigatran concentrations in patients after endoprosthesis of knife join. *Atherothrombosis*. 2018;(1):122–130. (In Russ). doi: 10.21518/2307-1109-2018-1-122-130
17. Xie Q, Xiang Q, Mu G, et al. 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
18. Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2021;11(1):37. doi: 10.3390/jpm11010037
19. He X, Hesse LM, Hazarika S, et al. Evidence for oxazepam as an in vivo probe of UGT2B15: oxazepam clearance is reduced by UGT2B15 D85Y polymorphism but unaffected by UGT2B17 deletion. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(5):721–730. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03519.x
20. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;145:24–26. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.005
21. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, et al. The pharmacokinetics of apixaban in patients with cardioembolic stroke in acute phase. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):253–259 (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-253-259
22. Ueshima S, Hira D, Fujii R, et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharm Genom*. 2017;27(9):329–336. doi: 10.1097/FPC.0000000000000294

23. Nagar S, Walther S, Blanchard RL. Sulfotransferase (SULT) 1A1 polymorphic variants *1, *2, and *3 are associated with altered enzymatic activity, cellular phenotype, and protein degradation. *Mol Pharmacol.* 2006;69(6):2084–2092. doi: 10.1124/mol.105.019240
24. Wang L, Raghavan N, He K, et al. Sulfation of o-demethyl apixaban: enzyme identification and species comparison. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(4):802–808. doi: 10.1124/dmd.108.025593
25. Cusatis G, Sparreboom A. Pharmacogenomic importance of ABCG2. *Pharmacogenomics.* 2008;9(8):1005–1009. doi: 10.2217/14622416.9.8.1005
26. Gulilat M, Keller D, Linton B, et al. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(2):294–303. doi: 10.1007/s11239-019-01962-2
27. Ing Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. *Front Pharmacol.* 2016;7:494. doi: 10.3389/fphar.2016.00494
28. Sennesael AL, Larock AS, Douxfils J, 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
29. Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 gene polymorphisms on rivaroxaban pharmacokinetics in patients undergoing total hip and knee replacement surgery. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26(5):413–420. doi: 10.1007/s40292-019-00342-4
30. Sweezy T, Mousa SA. Genotype-guided use of oral antithrombotic therapy: A pharmacoeconomic perspective. *Per Med.* 2014;11(2):223–235. doi: 10.2217/pme.13.106

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.08.2022

Статья опубликована / Article published: 26.09.2022