

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-06>

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ДАБИГАТРАНА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.О.Рубаненко, О.А.Рубаненко, Ю.В.Щукин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Дабигатран является высокоэффективным пероральным антикоагулянтом, используемым у пациентов с фибрилляцией предсердий, венозными тромбозами, тромбоэмболией легочной артерии, при ортопедических операциях. Наибольшую роль в его активации и транспорте играют печеночная карбоксилэстераза (CES-1) и P-гликопротеин. К настоящему времени изучены различные генетические полиморфизмы вышеуказанных систем, влияющих на фармакокинетику дабигатрана, такие как rs2244613 (C > A), rs8192935 (T > C) и rs71647871 (G > A), rs1128503 (1236 C > T), rs2032582 (2677 G > T), rs1045642 (3435 C > T) и rs4148738 (G > A) и другие. В то же время убедительных данных, доказывающих необходимость рутинного определения фармакогенетики дабигатрана у пациентов, имеющих показания для его использования в клинической практике нет. С другой стороны, данные литературы нередко противоречивы, поэтому, будущие исследования в этом направлении, вероятно, позволят точнее ответить на поставленный вопрос.

Ключевые слова: дабигатран; фармакодинамика; фармакокинетика; фармакогенетика; фибрилляция предсердий

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 23.11.2021 **Исправленная версия получена:** 23.12.2021 **Принята к публикации:** 27.12.2021

Ответственный за переписку: Рубаненко Анатолий Олегович, E-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com

А.О.Рубаненко - ORCID ID 0000-0002-3996-4689, О.А.Рубаненко - ORCID ID 0000-0001-9351-6177, Ю.В.Щукин - ORCID ID 0000-0003-0387-8356

Для цитирования: Рубаненко АО, Рубаненко ОА, Щукин ЮВ. Особенности фармакогенетики дабигатрана: обзор литературы. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1): 39-44. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-06>.

PECULIARITIES OF DABIGATRAN PHARMACOGENETICS: LITERATURE REVIEW

А.О.Рубаненко, О.А.Рубаненко, Ю.В.Щукин

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, 89 Chapaevskaya str.

Dabigatran is highly effective oral anticoagulant used in patients with atrial fibrillation, venous thrombosis, pulmonary embolism, orthopedic surgery. The most important role in activation and transport of dabigatran play hepatic carboxyl-esterase-1 (CES-1) and P-glycoprotein. To date were studied different polymorphisms that affect the pharmacokinetics of dabigatran such as rs2244613 (C > A), rs8192935 (T > C) and rs71647871 (G > A), rs1128503 (1236 C > T), rs2032582 (2677 G > T), rs1045642 (3435 C > T) and rs4148738 (G > A) and others. At the same time, there is no need of dabigatran pharmacogenetics testing in routine care. On the other side, existing literature data is often controversial, that's why future studies are needed to answer the above-mentioned question.

Key words: dabigatran; pharmacodynamics; pharmacokinetics; pharmacogenetics; atrial fibrillation

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 23.11.2021 **Revision Received:** 23.12.2021 **Accepted:** 27.12.2021

Corresponding author: Anatoly Rubanenko, E-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com

А.О.Рубаненко - ORCID ID 0000-0002-3996-4689, О.А.Рубаненко - ORCID ID 0000-0001-9351-6177, Ю.В.Щукин - ORCID ID 0000-0003-0387-8356

For citation: Rubanenko AO, Rubanenko OA, Shchukin YuV. Peculiarities of dabigatran pharmacogenetics: literature review. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 39-44. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-06>.

Дабигатран, как известно, относится к числу прямых пероральных антикоагулянтов, механизм действия которого сводится к непосредственному ингибированию тромбина - IIa фактора свертывания крови [1]. Данный препарат был создан, в первую очередь, как альтернатива непрямому антикоагулянту варфарину, ввиду многочисленных недостатков последнего, затруднявших его использование в реальной клинической практике. Дабигатран впервые был зарегистрирован в Европе, затем в 2010 году - в США, а после - и в России для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [2]. В дальнейшем данный препарат стал использоваться у пациентов с тромбозом глубоких вен, тромбоэмболией легочной артерии, а также в ортопедии [3, 4]. К преимуществам дабигатрана относят хорошую переносимость, простоту применения, эффективный антикоагулянтный эффект, предсказуемую фармакокинетику и отсутствие необходимости в рутинном контроле свертывания крови на фоне его приема [1, 3, 5]. Однако к настоящему моменту имеются сведения об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики данного препарата у различных пациентов, которые могут сопровождаться развитием тромбозов или кровотечений в клинической практике [6-8].

Целью настоящего обзора явилась оценка влияния различных генетических полиморфизмов на фармакодинамику и фармакокинетику дабигатрана.

ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА ДАБИГАТРАНА

Как известно, дабигатран назначается в виде пролекарства - дабигатрана этексилата с биодоступностью около 7% [9]. Дабигатрана этексилат является субстратом для транспортной молекулы Р-гликопротеина, следовательно, он может вступать во взаимодействие с индукторами (например, рифампицин, антиретровирусные препараты, карбамазепин и т.д.), а также с ингибиторами (например, циклоспорин, кларитромицин, дронедазон, амиодарон, верапамил, тикагрелор и т.д.) данной молекулы, тем самым способствуя, соответственно, снижению либо увеличению концентрации данного препарата в плазме крови [10]. В последнем случае риск кровотечений на фоне приема дабигатрана может возрастать [11]. Так, в исследовании M.Bernier et al. (2019), у пациентов, принимавших дабигатран совместно с ингибиторами Р-гликопротеина кровотечения отмечались в 30,4% случаев, по сравнению с 8,6% случаев у пациентов, не принимавших вышеуказанные препараты [12]. Следовательно, назначение дабигатрана в сочетании с вышеуказанными препаратами требует осторожности, а в некоторых случаях противопоказано, например, у пациентов, получающих циклоспорин, дронедазон, интраконазол, кетоконазол для системного применения, а также такролимус [11, 13]. Дабигатрана этексилат активируется кишечной (CES2) и печеночной (CES1) карбоксилэстеразой для формирования короткоживущих метаболитов, BIBR 951 и BIBR 1087 [8, 10]. Вышеуказанные метаболиты гидролизуются с помощью печеночной карбоксилэстеразы CES1 в гепатоцитах с превращени-

ем в дабигатран - активное вещество [4, 10, 14, 15]. По данным литературы процесс образования дабигатрана из пролекарства в большей степени зависит именно от CES1 [8]. В то же время, следует иметь ввиду, что дефицит CES1 у пациентов может компенсироваться за счет активации CES2. Дабигатран обладает низкой степенью связывания с белками плазмы - 35% [10, 16], не зависящей от его концентрации, поэтому препарат способен выводиться при проведении гемодиализа. Дабигатран частично конъюгируется с помощью активной глюкуроновой кислоты с формированием четырех изомеров фармакологически активных глюкуронидов [15, 17]. Таким образом, общая концентрация данного препарата в плазме крови включает в себя свободный и находящийся в составе глюкуронидов дабигатран, она достигает своего пика приблизительно через 1,5 часа [17]. Период полувыведения дабигатрана сравнительно долгий и составляет 12-17 часов [9]. Данный препарат не метаболизируется с помощью цитохрома P450, следовательно, никак не влияет на него, за исключением концентраций выше терапевтического диапазона [9, 16]. Также дабигатран не взаимодействует с препаратами, метаболизирующимися с помощью вышеуказанной системы [17]. Выводится препарат главным образом почками на 80-90% [10].

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ДАБИГАТРАНА

К настоящему времени изучены генетические полиморфизмы CES1 и Р-гликопротеина, играющие важную роль в активации и транспорте дабигатрана.

Генетические полиморфизмы CES1

Гены CES1 расположены на 16 хромосоме и содержат 14 экзонов [10]. Для CES1 в настоящее время известно более 2000 различных полиморфизмов [8], однако только для трех из них была доказана взаимосвязь с фармакокинетикой дабигатрана: rs2244613 (C > A), rs8192935 (T > C) и rs71647871 (G > A) [6-7, 18]. По данным G.Pare et al. (2013) минорный аллель rs2244613 ассоциировался с 15% снижением минимальной концентрации дабигатрана, а также с уменьшением относительного риска развития кровотечений на 27%, при этом данный полиморфизм присутствовал у 32,8% пациентов с ФП из исследования RE-LY [6]. Авторы также выявили, что минорный аллель полиморфизма rs8192935 ассоциировался с 12% снижением пиковой концентрации дабигатрана [6]. В исследовании C.Dimatteo et al. (2016), выполненного на 92 пациентах с ФП, было установлено, что аллель T rs8192935 ассоциировался со снижением концентрации дабигатрана, по сравнению с носителями CC генотипа, при этом у гетерозигот остаточная равновесная концентрация данного препарата снижалась на 3%, а у гомозигот - на 11% [7]. При этом, у гетеро- и гомозигот по полиморфизму rs2244613 снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана составило всего 2% и 3% соответственно [7]. По данным D.A.Sychev et al. (2018) не было выявлено значимого влияния генетических полиморфизмов rs2244613 на минимальную концентрацию дабигатрана у 60 пациентов, подвергшихся замене коленного сустава, при этом минорный аллель встречался в 27,5% случаев [18]. В дальнейшем

исследовании этого автора, проведенного у пациентов с ФП и 3 стадией хронической болезни почек, было выявлено, что генотип СС полиморфизма rs2244613 сопровождался 70% снижением соотношения концентрации / доза дабигатрана, по сравнению с пациентами с генотипом АА [19]. Авторы подчеркивают, что у вышеуказанной категории пациентов исследование полиморфизма rs2244613 может помочь в повышении безопасности дабигатрана [19].

В фундаментальном исследовании J.Shi et al. (2016) было выявлено, что активация дабигатрана этексилата зависит от полиморфизма rs71647871, приводящего к нарушению функционирования CES1, сопровождающегося уменьшением трансформации данного пролекарства и его метаболитов в активный дабигатран [8], однако исследований по оценке влияния данного полиморфизма на концентрацию дабигатрана в клинической практике, насколько нам известно, на данный момент не проводилось. В проспективном исследовании, проведенном Qiuyi Ji et al. (2021) и включившем 198 пациентов с ФП, принимавших дабигатран, минорный аллель С полиморфизма *CES1* rs8192935 ассоциировался с увеличением минимальной концентрации этого препарата в плазме крови [20]. Вышеуказанная взаимосвязь была выявлена также и у пациентов, имеющих минорный аллель А полиморфизма *CES1* rs2244613 (увеличение минимальных концентраций дабигатрана в плазме крови), в то же время эти пациенты имели повышенный риск малых кровотечений [20]. Исследование Y.Liu et al. (2021), выполненное на 106 пациентах показало, что полиморфизм *CES1* rs2244613 не оказывал влияния на пиковую концентрацию дабигатрана, а то время как полиморфизм *CES1* rs8192935 ассоциировался с увеличением пиковой концентрации данного препарата [21].

Генетические полиморфизмы

Р-гликопротеина

Р-гликопротеин кодируется геном *ABCB1* (другое название MDR1), который находится на 7 хромосоме и содержит 29 экзонов [10]. В настоящий момент известно более 1200 полиморфизмов данного гена, среди которых наиболее изучены rs1128503 (1236 C > T), rs2032582 (2677 G > T), rs1045642 (3435 C > T) и rs4148738 (G > A). Из различных сочетаний полиморфизмов rs1128503, rs2032582 и rs1045642 образуются различные гаплотипы: *ABCB1**1, *ABCB1**2, *ABCB1**13 [22, 23]. Вышеуказанные полиморфизмы оказывают влияние на фармакокинетику многих лекарственных препаратов, являющихся субстратами для Р-гликопротеина [10]. В то же время, только для полиморфизмов rs1045642 и rs4148738 на настоящий момент изучена ассоциация с увеличением пиковой концентрации дабигатрана [6, 18]. В исследовании G.Pare et al. (2013) наличие полиморфизма rs4148738 сопровождалось увеличением пиковой концентрации дабигатрана на 12%, однако не ассоциировалось ни с кровотечениями, ни с ишемическими событиями [6]. В то же время, данное положение не подтвердилось в работах C.Dimatteo (2016), D.A.Sychev et al. (2018), в которых полиморфизм rs4148738 не сопровождался значимыми изменениями пиковой и минимальной

концентраций дабигатрана [7, 18]. В исследование Q.Xie et al. (2018) полиморфизм rs4148738 также не оказывал значимого влияния на фармакокинетику дабигатрана [24].

Результаты относительно полиморфизма rs1045642 оказались в целом более обнадеживающими. Так, в работе Q.Xie et al. (2018) носители СС генотипа rs1045642 имели более низкую плазменную концентрацию прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с пациентами с генотипом ТТ [24]. Эти данные подтверждаются и в исследовании D.A.Sychev et al., показавшим, что пациенты с ТТ генотипом rs1045642 имели более высокую пиковую концентрацию дабигатрана и, соответственно, более высокий риск кровотечения после замены коленного сустава [18]. В 2021 году проведено исследование J.Lähteenmäki et al. с изучением полиморфизмов *ABCB1* rs1045642, rs2032582, rs4148738, rs1128503 у 1806 пациентов, принимавших дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Для 340 пациентов, принимавших дабигатран, не было выявлено значимого влияния вышеуказанных полиморфизмов на развитие тромбоемболий и кровотечений, в отличие от ривароксабана и апиксабана [25]. Данные сведения нашли подтверждение и в работе Qiuyi Ji et al. (2021), не продемонстрировавшем значимого влияния полиморфизмов *ABCB1* rs4148738 и rs1045642 на фармакокинетику и фармакодинамику дабигатрана у пациентов с ФП [20], а также в работе Y.Liu et al. (2021), не обнаружившим взаимосвязи между полиморфизмами *ABCB1* rs2032582, rs4148738, rs1045642 и фармакокинетикой дабигатрана у здоровых добровольцев [21]. В то же время, при комбинации гаплотипов *ABCB1* rs2032582 и rs1045642 было выявлено, что у пациентов с гетерозиготными и гомозиготными мутациями пиковая концентрация дабигатрана возрастала на 13% и 33% соответственно [26]. Одновременный прием кларитромицина приводил к значимому возрастанию концентрации дабигатрана [26].

В литературе имеется описание интересного клинического случая развития тромбоза ушка левого предсердия на фоне непрерываемой терапии дабигатраном в дозе 110 мг два раза в день. Оказалось, что у пациента были выявлены гетерозиготы по полиморфизмам *ABCB1* rs4148738, rs2235046, rs1128503, rs10276036, rs1202169, rs1202168, rs1202167, а также гомозиготы по полиморфизмам *CES1* rs2244613, rs4122238 и гетерозиготы по полиморфизмам *CES1* rs8192935 и rs4580160. Авторы указывают на то, что вышеуказанные полиморфизмы, наряду с взаимодействием с аторвастатином, который также принимал данный пациент, возрастом (70 лет), а также со сниженной функцией почек (клиренс креатинина 55 мл/мин) могли послужить причинами неэффективности дабигатрана в этом случае [27]. В то же время, по данным литературы, одновременное назначение дабигатрана и аторвастатина не приводит к их клинически значимым взаимодействиям, а также не сопровождается изменениями фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов [28, 29]. В 2020 году был опубликован еще один случай тромбоза ушка левого предсердия на фоне приема 110 мг дабигатрана в течение 6 месяцев [30]. У пациентки были выявle-

ны 3 гетерозиготных полиморфизма *ABCB1* rs4148738, rs1045642, rs2032582, а также 2 гетерозиготных полиморфизма *CES1* rs2244613, rs4580160. Авторы полагают, что наличие вышеуказанных полиморфизмов в сочетании с приемом амиодарона, который, как известно, может увеличивать плазменную концентрацию дабигатрана на 12-60% [31], могло повлиять на образование тромба в ушке левого предсердия [30]. У данной пациентки была произведена отмена дабигатрана и назначение варфарина, что привело к рассасыванию тромба в ушке левого предсердия после 50 дней приема этого препарата [30].

Генетические полиморфизмы уридин-5-дифосфат (УДФ) глюкуронилтрансферазы

Как было указано выше, метаболизм дабигатрана включает в себя конъюгацию с глюкуроновой кислотой с формированием глюкуронидов, этот процесс катализируется, в том числе, УДФ-глюкуронилтрансферазами. Таким образом, можно высказать предположение о том, что различные генетические полиморфизмы этого фермента могут оказывать влияние на действие дабигатрана. В процессе конъюгации дабигатрана участвуют как минимум три УДФ-глюкуронилтрансферазы: *UGT1A9*, *UGT2B7* и *UGT2B15* [10]. В соответствии с данными литературы, полученными *in vitro*, *UGT2B15* вносит наибольший вклад в связывании дабигатрана с глюкуроновой кислотой, по сравнению с двумя другими ферментами [32]. Следовательно, можно предположить, что лекарственные препараты, метаболизирующиеся с помощью вышеуказанного фермента (лоразепам, оксазепам, морфин, лоратадин и другие) при одновременном назначении с дабигатраном могут замедлить метаболизм последнего [33, 34]. В то же время, исследования, посвященные влиянию генетических полиморфизмов *UGT1A9*, *UGT2B7* и *UGT2B15* на фармакокинетику дабигатрана, насколько нам известно, к настоящему моменту не проводились [33]. Однако, можно предположить, что у пациентов с rs1902023 (*UGT2B15**2) полиморфизмом гена *UGT2B15* глюкуронизация ксенобиотиков, в том числе дабигатрана, будет замедлена, что будет сопровождаться увеличением концентрации последнего в плазме крови с увеличением риска развития побочных действий [35]. Это предположение основано на полученных результатах по вышеуказанному полиморфизму для других препаратов, являющихся субстратами *UGT2B15*, таких как оксазепам, ацетоминофен, ципроглитазар и др. [35-38].

В заключении приведем сведения из базы данных по фармакогеномике PharmGKB [39], согласно которым определение полиморфизмов rs2244613 и rs8192935 *CES1*, а также rs1045642, rs2032582 и rs4148738 *ABCB1* у пациентов, принимающих дабигатран имеет 3 (низкий) уровень доказанности, что не позволяют рекомендовать определение данных генетических полиморфизмов *CES1* и *ABCB1* в рутинной клинической практике ввиду недостаточных или противоречивых данных. Для других обсуждаемых в данной статье по-

лиморфизмов *CES1* и *ABCB1* у пациентов, принимающих дабигатран, в базе данных PharmGKB сведения отсутствуют.

В последнее время в литературе появились данные P.Zubiaur et al. (2020), полученные при исследовании 107 пациентов, согласно которым полиморфизмы *CYP2D6* и *CYP3A5* оказывали влияние на фармакокинетику и безопасность дабигатрана [40], что также нашло отражение в базе данных PharmGKB с присвоением 3 уровня доказанности [39]. Интересным также является тот факт, что у авторов не получилось продемонстрировать ассоциацию с фармакокинетикой дабигатрана для наиболее изученных полиморфизмов *CES1* и *ABCB1* [40]. Однако, при интерпретации результатов необходимо учитывать, что пациенты в данном исследовании принимали пантопразол, который, как известно, метаболизируется посредством системы цитохрома P450 и, по мнению авторов, оказывал влияние на фармакокинетику дабигатрана. В свою очередь, дабигатран, как было указано ранее, через систему цитохрома P450 не метаболизируется, поэтому влияние генетических полиморфизмов данной системы на фармакокинетику дабигатрана нам представляется сомнительным и требует уточнения в других исследованиях.

Следует отметить, что в 2021 году в журнале «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» был опубликован обзор литературы А.В.Савиновой с соавт., также посвященный фармакогенетике дабигатрана [33]. Несмотря на схожесть по ряду ключевых пунктов статьи, наш обзор содержит следующие отличия: включает в себя анализ источников литературы за 2021 год, анализ базы данных по фармакогеномике PharmGKB; в нашем обзоре имеется обсуждение исследования, посвященного влиянию полиморфизмов *CYP2D6* и *CYP3A5* на фармакогенетику и безопасность терапии дабигатраном. При появлении других исследований в данном направлении, это может стать новым аспектом фармакогенетики этого препарата.

Безусловно, фармакогенетика является относительно новым и недостаточно изученным направлением, играющим большую роль в развитии персонализированной медицины. Быстрые темпы развития, сопровождающиеся прогрессивным ростом публикационной активности, диктуют необходимость регулярного обновления имеющихся сведений в данном направлении, и послужили причиной подготовки и написания настоящего обзора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время убедительных данных, доказывающих необходимость рутинного определения фармакогенетики дабигатрана у пациентов, имеющих показания для его использования, в клинической практике нет. С другой стороны, данные литературы малочисленны и нередко противоречивы, поэтому, будущие исследования в этом направлении, вероятно, позволят точнее ответить на поставленный вопрос.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hindric Lin S, Wang Y, Zhang L, et al. Dabigatran must be used carefully: literature review and recommendations for management of adverse events. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13: 1527-1533. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S203112>.

2. Ahmed S, Levin V, Malacoff R, et al. Dabigatran: a new chapter in anticoagulation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2012;10(2): 116-23. <https://doi.org/10.2174/187152512800388911>.
3. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017;28;359: j5058. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5058>.
4. Крюков АВ, Сычев ДА, Терещенко ОВ. Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(3): 416-421 [Kryukov AV, Sychev DA, Tereshchenko OV. Pharmacogenetic aspects of new oral anticoagulants application. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3): 416-421. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-416-421>.
5. Баранова ЕИ, Кобалава ЖД. Дабигатрана этексилат у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: преимущества применения в различных клинических ситуациях. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11): 133-141 [Baranova EI, Kobalava ZhD. Dabigatran etexilate in patients with nonvalvular atrial fibrillation: benefits of application in certain clinical situations. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11): 133-141. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-133-141>.
6. Paré G, Eriksson N, Lehr T, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127(13): 1404-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233>.
7. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;144: 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.05.025>.
8. Shi J, Wang X, Nguyen JH, et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the *CES1* genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem. Pharmacol*. 2016;119: 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.003>.
9. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb. Haemost.* 2010;103: 572-585. <https://doi.org/10.1160/TH09-09-0659>.
10. Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2021;11: 37. <https://doi.org/10.3390/jpm11010037>.
11. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;318(13): 1250-1259. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.13883>.
12. Bernier M, Lancrerot SL, Rocher F, et al. Major bleeding events in octagenarians associated with drug interactions between dabigatran and P-gp inhibitors. *J. Geriatr. Cardiol*. 2019;16: 806-811. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.11.002>.
13. European Medicines Agency. Variation assessment report for Multaq, 2012. Accessed 2021-11-13. Available from https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/multaq-h-c-1043-ii-20-epar-assessment-report-variation_en.pdf
14. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, et al. Dabigatran: Review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol*. 2011;7: 281-287. <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0178-y>.
15. Ishiguro N, Kishimoto W, Volz A, et al. Impact of endogenous esterase activity on in vitro p-glycoprotein profiling of dabigatran etexilate in Caco-2 monolayers. *Drug Metab. Dispos*. 2014;42: 250-256. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.053561>.
16. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab. Dispos*. 2008;36: 386-399. <https://doi.org/10.1124/dmd.107.019083>.
17. Härtter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(3): 490-500. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04218.x>.
18. Sychev DA, Levanov AN, Shelekhova TV, et al. The impact of *ABCB1* (rs1045642 and rs4148738) and *CES1* (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmgenomics Pers. Med*. 2018;11: 127-137. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S169277>.
19. Sychev D, Skripka A, Ryzhikova K, et al. Effect of *CES1* and *ABCB1* genotypes on the pharmacokinetics and clinical outcomes of dabigatran etexilate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Drug Metab Pers Ther*. 2020;35(1).
20. 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*. 2021;87(5): 2247-2255. <https://doi.org/10.1111/bcp.14646>.
21. Liu Y, Yang C, Qi W, et al. The Impact of *ABCB1* and *CES1* Polymorphisms on Dabigatran Pharmacokinetics in Healthy Chinese Subjects. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021;23;14: 477-485. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S291723>.
22. Kim RB, Leake BF, Choo EF, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70: 189-199. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.117412>.
23. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human *ABCB1* (MDR1, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics*. 2003;13: 481-494. <https://doi.org/10.1097/00008571-200308000-00006>.
24. 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: 3558-3565. <https://doi.org/10.2174/1381612824666181018153641>.
25. Lahteenmaki J, Vuorinen AL, Pajula J, et al. Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users. *Clin Pharmacol Ther*.

- 2021;110(3): 768-776. <https://doi.org/10.1002/cpt.2316>.
26. 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 Feb;15(2): 273-283. <https://doi.org/10.1111/jth.13577>.
 27. Gu ZC, Ma XW, Zheng XY, et al. Left Atrial Appendage Thrombus Formation in a Patient on Dabigatran Therapy Associated With *ABCB1* and CES-1 Genetic Defect. *Front Pharmacol.* 2018;15;9: 491. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00491>
 28. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(5): 285-95. <https://doi.org/10.2165/00003088-200847050-00001>.
 29. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. Coadministration of dabigatran etexilate and atorvastatin: assessment of potential impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009;9(1): 59-68. <https://doi.org/10.1007/BF03256595>.
 30. Wu T, Xia X, Fu J, et al. Left atrial appendage thrombus formation in a patient with atrial fibrillation on dabigatran therapy associated with *CES1* and *ABCB1* genetic polymorphisms: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;4;99(36): e22084. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022084>.
 31. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;21;39(16): 1330-1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
 32. 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;38(9): 1567-75. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.033696>.
 33. Савинова АВ, Добродеева ВС, Петрова ММ, и др. Фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):146-152. [Savinova AV, Dobrodeeva VS, Petrova MM, et al. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Dabigatran. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1): 146-152 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-01-04>.
 34. UniProt. UDP-glucuronosyltransferase 2B15. UniProt Knowledgebase Accessed 2021-11-13. Available from: www.uniprot.org/uniprot/P54855.
 35. Shnayder NA, Petrova MM, Shesternya PA, et al. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines.* 2021;22;9(5): 451. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050451>.
 36. He X, Hesse LM, Hazarika S, et al. Evidence for oxazepam as an in vivo probe of *UGT2B15*: Oxazepam clearance is reduced by *UGT2B15D85Y* polymorphism but unaffected by *UGT2B17* deletion. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68: 721-730. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03519.x>.
 37. Court MH, Zhu Z, Masse G, et al. Race, Gender, and Genetic Polymorphism Contribute to Variability in Acetaminophen Pharmacokinetics, Metabolism, and Protein-Adduct Concentrations in Healthy African-American and European-American Volunteers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;362: 431-440. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.242107>.
 38. Stringer F, Ploeger BA, De Jongh J, et al. Evaluation of the Impact of UGT Polymorphism on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Novel PPAR Agonist Sipoglitazar. *J Clin Pharmacol.* 2013;53: 256-263. <https://doi.org/10.1177/0091270012447121>.
 39. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, et al. An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2021; online ahead of print. <https://doi.org/10.1002/cpt.2350>.
 40. Zubiaur P, Saiz-Rodríguez M, Ochoa D. et al. Effect of Sex, Use of Pantoprazole and Polymorphisms in *SLC22A1*, *ABCB1*, *CES1*, *CYP3A5* and *CYP2D6* on the Pharmacokinetics and Safety of Dabigatran. *Adv Ther.* 2020;37(8): 3537-3550. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01414-x>.