

Перспективные направления исследования фармакогенетики дабигатрана этексилата

Савинова А. В.¹, Шнайдер Н. А.^{1,2}, Петрова М. М.², Насырова Р. Ф.^{1,3}

¹ – ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Россия, Санкт-Петербург

² – ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия, Красноярск

³ – ФГБОУ ВО Казанский федеральный университет, Россия, Казань

Резюме. Дабигатрана этексилат – пероральный обратимый прямой ингибитор тромбина, который быстро всасывается и превращается в его активную форму – дабигатран. К настоящему времени показано, что фермент CES1 и P-гликопротеин, кодируемые генами CES1 и ABCB1, оказывают важное влияние на фармакокинетику дабигатрана этексилата. В метаболизме активного дабигатрана участвуют ферменты глюкуронизации UGT2B15, UGT1A9, UGT2B7, кодируемые соответствующими генами (UGT2B15, UGT1A9, UGT2B7). Носительство однонуклеотидных вариантов (ОНВ) этих генов может влиять на эффективность и безопасность применения дабигатрана этексилата. Целью данного обзора является анализ перспективных направлений ассоциативных исследований ОНВ генов CES1 и ABCB1, а также поиск новых генов-кандидатов, отражающих эффективность и безопасность применения дабигатрана.

Ключевые слова: дабигатрана этексилат; дабигатран; фармакокинетика; фармакогенетика; эффективность; безопасность; CES1; ABCB1; UGT2B15

Для цитирования:

Савинова А.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Перспективные направления исследования фармакогенетики дабигатрана этексилата // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(1):35–41. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-35-41

Promising areas of research on the pharmacogenetics of dabigatran etexilate

Savinova AV¹, Shnyder NA^{1,2}, Petrova MM², Nasyrova RF^{1,3}

¹ – Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg

² – FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Russia, Krasnoyarsk

³ – Kazan Federal University, Russia, Kazan

Abstract. Dabigatran etexilate is a prodrug of dabigatran, a direct inhibitor of thrombin. Pharmacokinetics of dabigatran etexilate doesn't have the disadvantages of vitamin K antagonists. It is considered that CES1 enzyme and P-glycoprotein (CES1 and ABCB1 genes accordingly) play important role in pharmacokinetics of dabigatran etexilate. UDP-glucuronosyltransferase enzymes UGT2B15, UGT1A9, UGT2B7 (UGT2B15, UGT1A9, UGT2B7 genes accordingly) take part in the metabolism of active dabigatran. Presence of these gene's single-nucleotide variants (SNV) can affect effectiveness and safety of dabigatran etexilate usage. The goal of this review is analysis of promising areas of associated researches of SNV of genes CES1 and ABCB1 and search for new candidate genes that reveal effectiveness and safety of dabigatran etexilate usage.

Keywords: dabigatran etexilate; dabigatran; pharmacokinetics; pharmacodynamics; effectiveness; safety; CES1; ABCB1; UGT2B15

For citations:

Savinova AV, Shnyder NA, Petrova MM, Nasyrova RF. Promising areas of research on the pharmacogenetics of dabigatran etexilate. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2020;(1):35–41. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-35-41

Введение

Дабигатрана этексилат является пероральным обратимым прямым ингибитором тромбина, который быстро всасывается и превращается в его активную форму — дабигатран. Препарат одобрен FDA в 2010 году как средство для минимизации риска развития ишемического инсульта у пациентов с клапанной патологией сердца [1], а в 2014 году — для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболией лёгочной артерии (ТЭЛА) [2], в том числе после ортопедических операций по протезированию суставов (с 2015 года) [3].

Активной формой дабигатрана этексилата (пролекарства) является дабигатран, обладающий прямым, обратимым ингибирующим действием на тромбин [4, 5], который является катализатором превращений V, VIII и XI факторов в каскаде свёртывания крови, а также катализирует превращение фибриногена в фибрин и XIII фактора в XIIIa фактор, способствующий стабилизации фибрина [6] (рис. 1). Также тромбин активирует GPCR-рецепторы, что приводит к конформационным изменениям тромбоцитов и способствует их агрегации. Это приводит к высвобождению ещё большего количества факторов свёртывания и образованию большего количества тромбина [7]. Дабигатран обратимо связывается с активным центром

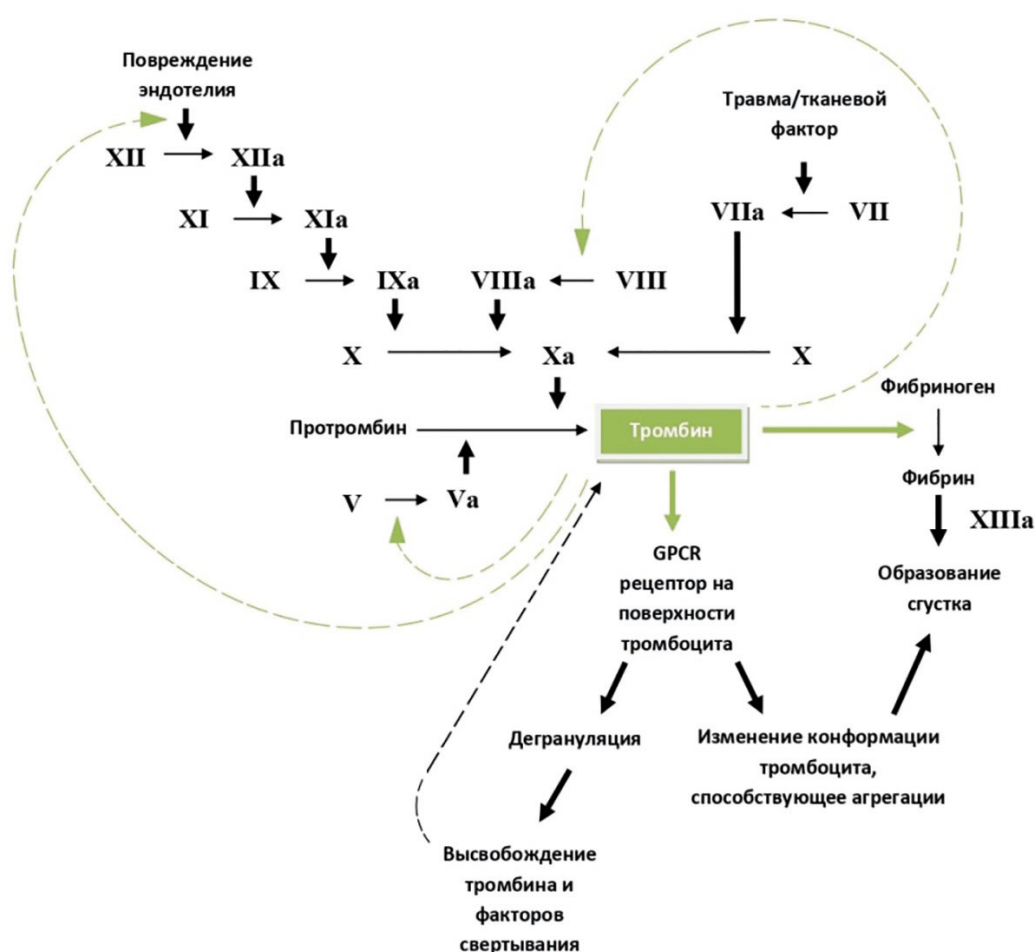


Рис. 1. Роль тромбина в образовании кровяного сгустка [Савинова А.В. и соавт., 2020]

молекулы тромбина, предотвращая опосредованную тромбином активацию факторов свёртывания (рис. 2). Важная особенность дабигатрана заключается в том, что он может инактивировать тромбин, даже если он находится в связанном состоянии с фибрином [8].

Ключевую роль в метаболизме дабигатрана этексилата играют печеночная эстераза *CES1*, кодируемая геном *CES1*, а также Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1* [9].

Ферменты *CES1* и *CES2* являются карбоксилэстеразами печени человека, которые гидролизуют различные ксенобиотики и эндогенные субстраты с помощью сложноэфирных или амидных связей. Эти ферменты играют важную роль в метаболизме ЛС и детоксикации токсичных химических веществ. Превращение дабигатрана из дабигатрана этексилата в значительной степени зависит от активности *CES1*, нежели от активности *CES2*, что, таким образом, позволяет рассматривать *CES1* как ключевое звено биотрансформации дабигатрана этексилата [10].

Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1* (*MDR1*), является АТФ-зависимым транспортёром, который участвует в переносе молекул-субстратов

через мембраны экспрессирующих клеток и компонентов (вне зависимости от градиента концентрации) [11]. Р-гликопротеин широко представлен в тканях человеческого организма и играет ведущую роль в фармакокинетике множества ЛС, в частности дабигатрана этексилата, который является субстратом для данного транспортёра.

Помимо *CES1* и *ABCB1*, влияющих на биотрансформацию дабигатрана этексилата и эффективность активного дабигатрана, в его метаболизме (элиминации) участвуют также ферменты глюкуронизации: *UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*. Их активность отражает безопасность применения дабигатрана [12]. Ферменты глюкуронизации имеют большое значение в конъюгации и последующей ликвидации потенциально токсичных ксенобиотиков и эндогенных соединений. Они активны в отношении нескольких классов ксенобиотических субстратов, включая простые фенольные соединения, гидроксилированные кумарины, флавоноиды, антрахиноны и некоторые ЛС и их гидроксилированные метаболиты. Кроме того, эти ферменты также катализируют глюкуронизацию эндогенных эстрогенов и андрогенов. Основным и

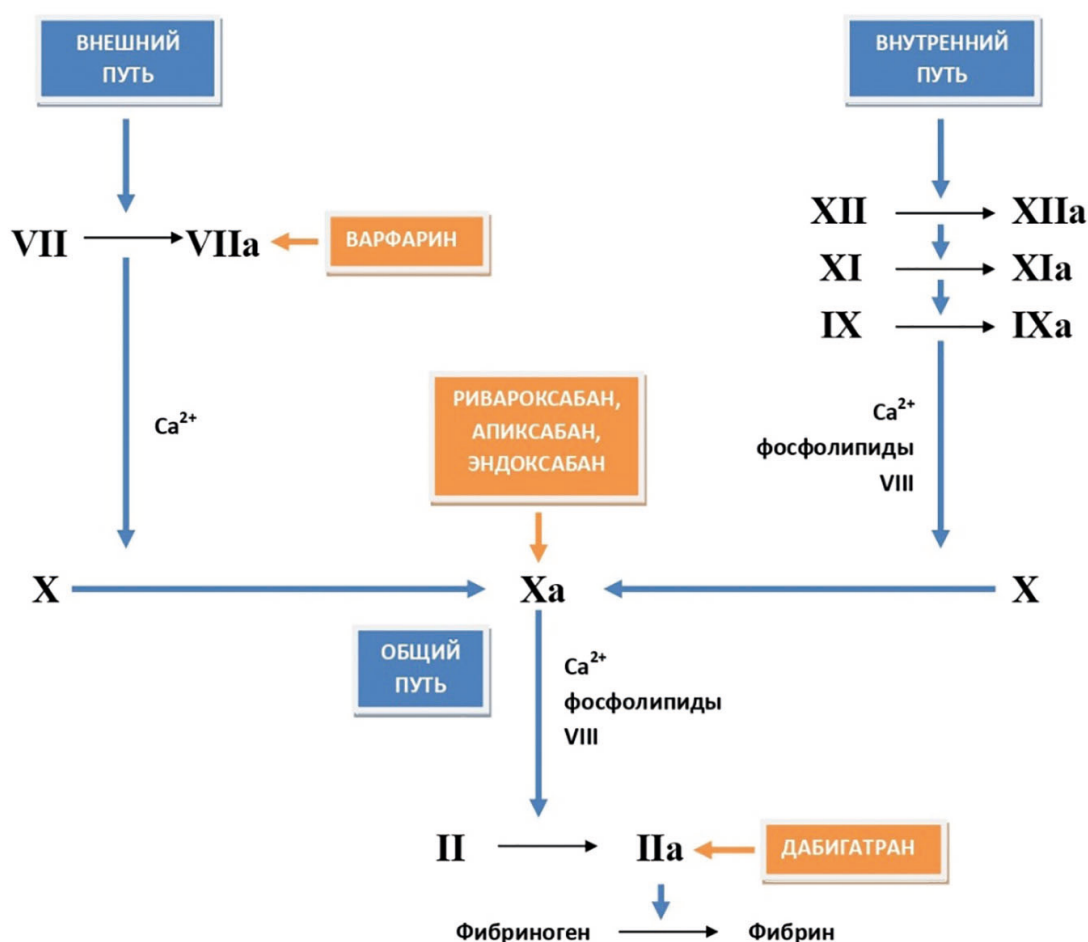


Рис. 2. Точки приложения антикоагулянтов в цепи коагуляции [Савинова А.В. и соавт., 2020]

представляющим наибольший интерес ферментом, участвующим в элиминации дабигатрана, является *UGT2B15*.

Цель

Проанализировать перспективные направления ассоциативных исследований однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *CES1* и *ABCB1*, а также поиск новых генов-кандидатов, отражающих эффективность и безопасность применения дабигатрана этексилата.

Фармакогенетика

К настоящему времени показано, что гены *CES1* и *ABCB1* оказывают важное влияние на метаболизм дабигатрана этексилата, а ОНВ в этих двух локусах, вероятно, играют ключевую роль. В мире проведено множество исследований, целью которых является выяснение, может ли поиск ОНВ в генах *ABCB1* и *CES1* объяснить часть межиндивидуальной изменчивости концентраций активного метаболита дабигатрана в крови у людей, а ген *UGT2B15* может являться по-

тенциальным геном-кандидатом для исследования безопасности применения дабигатрана этексилата (рис. 3).

Полногеномный анализ ассоциаций дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) 2944 участников в рамках крупного исследования RE-LY (рандомизированной оценки антикоагулянтной терапии) показал, что носительство минорной аллели G (rs2244613) гена *CES1* встретилось у 32,8 % пациентов и было связано с минимальными концентрациями дабигатрана в крови и, соответственно, с более низким риском кровотечения ($p < 9 \times 10^{-8}$) [13].

Dimatteo C и соавт. (2016) проанализировали ДНК 92 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), принимающих дабигатрана этексилат, в результате чего было выявлено, что ни один клинический показатель, равно как и генотип, не были связаны со значительной разницей в пиковых концентрациях дабигатрана в плазме крови. Помимо клиренса креатинина и пола, была обнаружена ассоциация с ОНВ rs8192935 гена *CES1* с меньшей концентрацией дабигатрана в плазме крови ($p = 0,023$). Было показано, что носители аллели Т демонстрировали значительно более

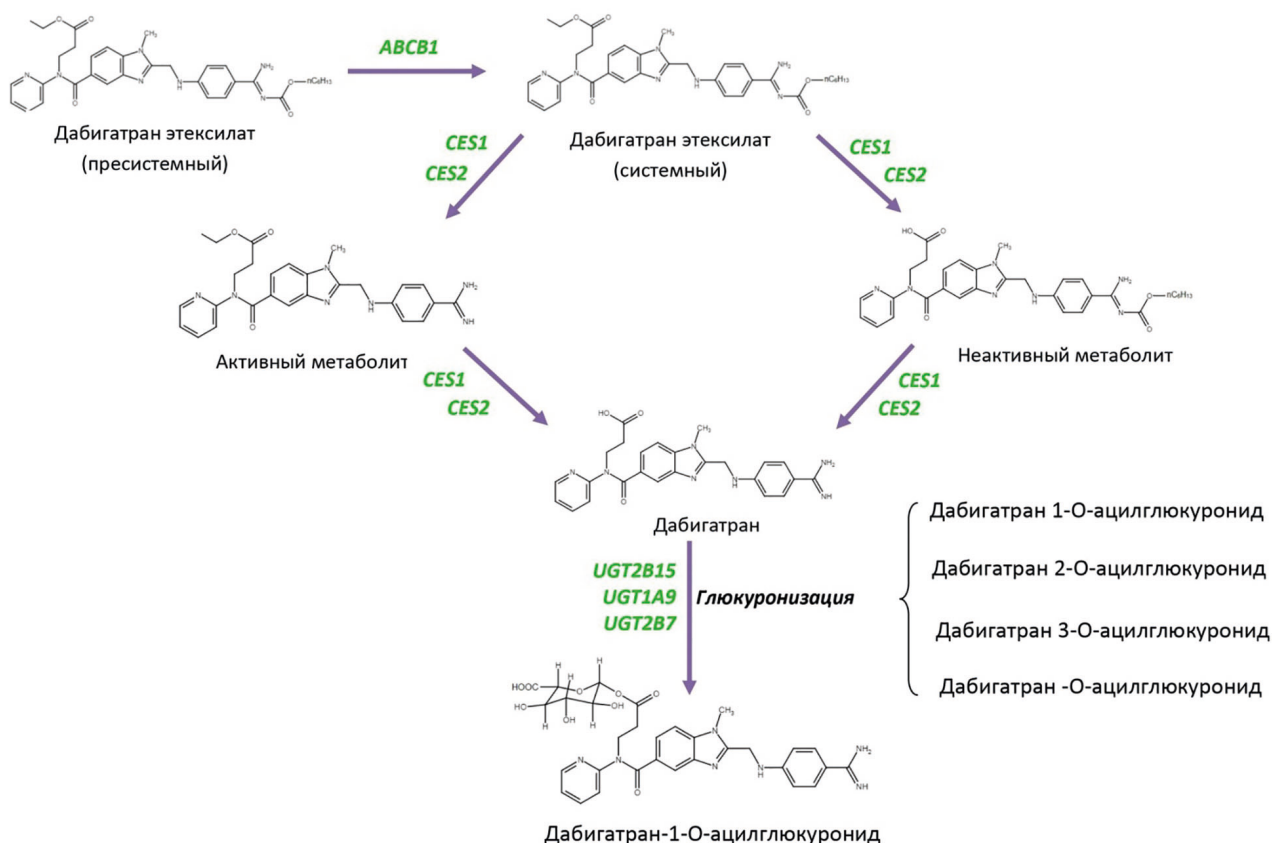


Рис. 3. Влияние генов на метаболизм дабигатрана этексилата [Савинова А.В. и соавт., 2020]

низкие концентрации дабигатрана в плазме крови, чем носители гомозиготного генотипа CC, что снижает риск геморрагических осложнений. В целом, средняя концентрация уровня дабигатрана в плазме была выше у пациентов с генотипом CC (86,3 нг/дл), чем у пациентов – носителей аллели T (62,1 нг/дл). В то же время не было обнаружено значительного влияния ОНВ rs4148738 гена ABCB1 на концентрацию дабигатрана в крови [9].

Gouin-Thibault I и соавт. (2017) было оценено влияние кларитромицина на фармакокинетику дабигатрана. Шестьдесят здоровых добровольцев мужского пола, отобранных по генотипу ABCB1 (20 гомозиготных носителей ОНВ, 20 гетерозиготных и 20 гомозиготных носителей аллели дикого типа для гаплотипа 2677-3435) были включены в это исследование. Результаты исследования AUC (Area Under the Curve – площадь под кривой) составили 77 % для дабигатрана. Генотип ABCB1, по мнению авторов, не оказывал значительного влияния на фармакокинетику дабигатрана: отношения AUC между носителями ОНВ и носителями аллели дикого типа составляли 1,27 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,84–1,92). Введение кларитромицина привело к двукратному увеличению AUC для дабигатрана, независимо от генотипа ABCB1, и составило 2,0 (95 % ДИ 1,15–3,60) [14].

Shi J и соавт. (2016) исследовали влияние ОНВ гена CES1 и пола пациентов на эффективность дабигатрана этексилата с использованием нескольких подходов *in vitro*. Так, 104 биопсийных образца, полученных из печени пациентов различного расового происхождения, были исследованы на носительство трёх ОНВ гена CES1: rs2244613; rs8192935; rs71647871 (или G428A, также упоминаемый как G143E, который является вариантом CES1 со сниженной ферментативной активностью). Авторами показано, что G143E является вариантом со сниженным метаболизмом для дабигатрана. Кроме того, активность фермента CES1 была значительно выше в образцах женской печени, чем мужской. Таким образом, изученные ОНВ гена CES1 и пол пациентов являются важными факторами риска, способствующими изменчивости фармакокинетики дабигатрана этексилата [10].

Сычёвым Д.А. и соавт. (2019) изучена частота носительства ОНВ (rs2244613) гена CES1 среди представителей 12 этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации (РФ). В исследовании приняли участие 1 630 здоровых добровольцев. Сравнение полученных результатов проведено с данными широкомасштабного исследования RE-LY по ассоциации носительства маркера rs2244613 с концентрацией дабигатрана и риском развития кровотечений. Авто-

ры предположили, что у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат, из числа этнических групп, проживающих на территории РФ, вероятно, более низкий риск развития кровотечений [15]. В другом российском исследовании авторы изучали влияние ОНВ генов *CES1* и *ABCB1* на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава. При обследовании когорты пациентов, получающих дабигатрана этексилат для профилактики вторичных тромбоэмболических осложнений в период эндопротезирования крупных суставов, подтверждено, что носительство ОНВ С3435Т *ABCB1* и rs2244613 *CES1* может играть важную роль в изменении концентрации дабигатрана. Однако данных за влияние ОНВ rs4148738 гена *ABCB1* на пиковую концентрацию дабигатрана в крови не получено [16]. Интересна новая работа авторов, посвящённая изучению роли генетических факторов, способствующих развитию хронической болезни почек и изменению концентрации дабигатрана в крови [17], у носителей ОНВ rs1045642 и rs4148738 гена *ABCB1* и rs2244613 гена *CES1*. В качестве фармакокинетического индекса использовалось соотношение минимальной концентрации в плазме / доза (C / D) у пожилых пациентов (медиана возраста — 75 лет). Пациенты с гомозиготным генотипом CC rs2244613 имели более низкие значения индекса C / D (70 % снижение среднего C / D по сравнению с генотипом AA, $p = 0,001$). Учёт ОНВ rs2244613 гена *CES1* может способствовать повышению безопасности применения дабигатрана этексилата у пациентов с ФП и хронической болезнью почек. Однако не наблюдалось влияния изученных ОНВ гена *ABCB1* на минимальные концентрации дабигатрана в плазме и индекс C / D. Функция почек является основой принятия клинического решения о дозе дабигатрана этексилата, но необходимо накопить дополнительные знания о роли генетических факторов.

Кроме того, необходимо учитывать лекарственное взаимодействие при назначении дабигатрана этексилата с ингибиторами Р-гликопротеина (верапамил, амиодарон, карведилол, хинидин, спиронолактон, нитроглицерин, пропафенон, аторвастатин, кларитромицин, эритромицин, фторхинолоны, кетоконазол, интраконазол, циклоспорин, флуоксетин, пароксетин, пентазоцин, ритонавир, лопинавир, грейпфрутовый сок и другие), поскольку это приводит к снижению его эффективности, усилению всасывания ЛС, угнетению их выведения и усилению проникновения через барьеры. В итоге это приводит к повышению концентрации ЛС-субстратов Р-гликопротеина в крови и тканях и повышает риск развития нежелательных реакций (НР). С другой стороны, ЛС, являющиеся индукторами Р-гликопротеина (рифампицин, морфин, дексаметазон, ретиноиды, зверобой, барбитураты, никотин, дифенин, изониазид, карбамазепин, кофеин, диазепам, димедрол, трициклические антидепрессанты,

фенитоин, этанол), при одномоментном применении с дабигатраном, за счёт повышения активности Р-гликопротеина приводят к угнетению всасывания дабигатрана, усилению его выведения и угнетению проникновения через барьеры. Это приводит к снижению концентрации ЛС-субстрата Р-гликопротеина и снижению его эффективности. Также важно учитывать, что одномоментное применение субстратов и ингибиторов Р-гликопротеина увеличивает риск развития врождённых аномалий у плода, особенно у пациенток, носителей ОНВ С3435Т гена *ABCB1*.

Активность ферментов глюкуронизации зависит от ОНВ кодирующих их генов. К настоящему времени нами не найдено работ, в которых были бы представлены исследования ассоциации носительства ОНВ генов семейства *UGT* на метаболизм дабигатрана у человека. Однако мы можем предположить, что это может менять его концентрацию в плазме крови пациентов. В основе данной гипотезы лежат ранее проведённые исследования ассоциаций носительства ОНВ гена *UGT2B15* на концентрацию ЛС, метаболизирующихся сходным с дабигатраном путём. Так, *He X и соавт.* (2009) обнаружили, что носительство аллели А (rs1902023) гена *UGT2B15* ассоциировано со снижением клиренса оксазепам. То есть, у пациентов-носителей данной аллели глюкуронизация ксенобиотиков происходит медленнее, а концентрация ЛС в плазме крови повышается, увеличивая тем самым риск развития НР [18]. Аналогичное изменение глюкуронизации ЛС у носителей данного ОНВ показано для других препаратов, метаболизирующихся сходным путём — лоразепам, ацетоминофен, тамоксифен, вальпроевой кислоты [19–21]. В исследовании фармакокинетики сипоглитазара *Stringer F и соавт.* (2013) продемонстрировали, что пациенты, гомозиготные по ОНВ *2 (rs1902023, G > T), имели значительно более высокие концентрации ЛС в крови по сравнению с пациентами носителями генотипов *UGT2B15*1/*2* или *UGT2B15*1/*1* [22]. Таким образом, носительство *UGT2B15*2* ассоциировано с замедлением глюкуронизации и является важным предиктором межиндивидуальной вариабельности в клиренсе ЛС. Следовательно, этот ОНВ может оказывать существенное влияние на метаболизм ЛС, являющихся субстратами *UGT2B15*, в частности, дабигатрана.

Заключение

Проведённые исследования, посвящённые фармакогенетике дабигатрана этексилата, свидетельствуют о том, что необходимо учитывать межиндивидуальную вариабельность его эффективности и безопасности. К настоящему времени идентифицировано более 2000 ОНВ генов *CES1* и *ABCB1*, но их потенциальное влияние на фармакокинетику дабигатрана этексилата в реальной клинической практике нуждается в

дальнейшем исследовании. Роль генов, кодирующих ферменты глюкуронизации дабигатрана (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*), в его эффективности и безопасности недостаточно изучена, однако ген *UGT2B15*, кодирующий фермент *UGT2B15*, может являться потенциальным геном-кандидатом для исследования безопасности применения препарата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Савинова А.В. — написание текста; Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. — обсуждение дизайна рисунков, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Савинова Алина Валерьевна

ORCID ID: 0000-0002-7036-5326

врач ординатор-невролог, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ НМИЦ им. В.М. Бехтерева, Россия, Санкт-Петербург

Шнайдер Наталья Алексеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: naschnaider@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

SPIN-код: 6517-0279

д. м. н., профессор, в. н. с. отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ НМИЦ им. В.М. Бехтерева, Россия, Санкт-Петербург; в. н. с. Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Россия, Красноярск

Петрова Марина Михайловна

ORCID ID: 0000-0002-8493-0058

д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО; врач-кардиолог Профессорской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Россия, Красноярск

Насырова Регина Фаритовна

ORCID ID: 0000-0003-1874-9434

SPIN-код: 3799-0099

д. м. н., гл. н. с., руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ НМИЦ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург; гл. н. с. научно-исследовательской лаборатории OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГБОУ ВО Казанский федеральный университет, Россия, Казань

Savinova Alina V.

ORCID ID: 0000-0002-7036-5326

resident neurologist of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Russia, St-Petersburg

Shnayder Natalia A.

Corresponding author

e-mail: naschnaider@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

SPIN code: 6517-0279

Doctor of Medical Sciences, Professor, Lead-ing Researcher of the Department of Personal-ized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Russia, St.-Petersburg; Leading Researcher leading re-searcher at the center for collective use «Mo-lecular and cellular technologies» FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Russia, Krasnoyarsk

Petrova Marina M.

ORCID ID: 0000-0002-8493-0058

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of polyclinic therapy and family medicine with a course in; cardiologist of the Professorial clinic of the FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Russia, Krasnoyarsk

Nasyrova Regina F.

ORCID ID: 0000-0003-1874-9434

SPIN code: 3799-0099

Doctor of Medical Sciences, General Researcher, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Russia, St.-Petersburg; General Researcher of Research Laboratory OpenLab «Gene and Cell Technologies» of Institute of Fundamental Medicine and Biology (IFMB) Kazan Federal University, Russia, Kazan

Литература / References

1. Drugs.com. FDA Approves Pradaxa. [Internet]. [cited 2020 June 15] Available from: www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-prevent-stroke-atrial-fibrillation-2370.html. Last updated date: October 2010.

2. Drugs.com. FDA Approves Pradaxa for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. [Internet]. [cited 2020 June 15] Available from: www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-deep-venous-thrombosis-pulmonary-embolism-4030.html. Last updated date: April 2014.

3. Drugs.com. FDA Approves Pradaxa for prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism after hip replacement surgery. [Internet]. [cited 2020 June 15] Available from: www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-prophylaxis-deep-venous-thrombosis-pulmonary-embolism-after-hip-replacement-4304.html. Last updated date: November 2015.

4. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombininhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(3): 292–303. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x.

5. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation*. 2011;123(13):1436–1450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004424.
6. Goldsack NR, Chambers RC, Dabbagh K, Laurent GJ. Thrombin. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998;30(6):641–646. DOI: 10.1016/S1357-2725(98)00011-9.
7. Davie EW, Kulman JD. An overview of the structure and function of thrombin. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(1):3–15. DOI: 10.1055/s-2006-939550.
8. Comin J, Kallmes DF. Dabigatran (Pradaxa). *American Journal of Neuroradiology*. March 2012;33(3):426–428. DOI: 10.3174/ajnr.a3000.
9. 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.
10. 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. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.09.003.
11. Chen Z, Shi T, Zhang L et al. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade. *Cancer Lett*. 2016;370(1):153–164. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.010.
12. 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):1567–1575. DOI: 10.1124/dmd.110.033696.
13. 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.
14. 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/jth.13577.
15. Сычев Д.А., Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., и др. Генетические детерминанты безопасности применения прямого ингибитора тромбина среди этнических групп Российской Федерации // *Биомедицина* 2019;(1):78–94. [Sychev DA, Abdullaev SP, Mirzayev KB et al. Genetic determinants of the safety of dabigatran (ces1 gene rs2244613 polymorphism) for the Russian population: a multi-ethnic analysis. *Journal Biomed*. 2019;(1):78–94. (In Russ).]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-1-78-94.
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):122–130. [Sychev DA, Levantov AN et al. Impact of abcb1 and ces1 genetic polymorphisms on trough steady-state dabigatran concentrations in patients after endoprosthesis of knee joint. *Atherothrombosis*. 2018;(1):122–130. (In Russ).]. DOI: 10.21518/2307-1109-2018-1-122-130.
17. 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 Mar 5;35(1):j/dmpt.2020.35.issue-1/dmpt-2019-0029/dmpt-2019-0029.xml. DOI: 10.1515/dmpt-2019-0029.
18. 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.
19. 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(3):431–440. DOI: 10.1124/jpet.117.242107.
20. Савельева М.И., Урванцева И.А., Игнатова А.К., и др. Фармакогенетические особенности II фазы биотрансформации тамоксифена: систематический обзор // *Фармакогенетика и фармакогеномика* — 2017. — № 1. — С. 10–15. [Savelyeva MI, Urvantseva IA, Ignatova AK et al. Pharmacogenetic features of the phase II biotransformation of tamoxifen: a systematic review. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics* 2017;(1): 10–15. (In Russ).].
21. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol*. 2003;65(9):1441–1419. DOI: 10.1016/S0006-2952(03)00076-5.
22. Stringer F, Ploeger BA, DeJongh 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(3):256–263. DOI: 10.1177/0091270012447121.