Актуальность использования фармакогенетического подхода для прогнозирования индивидуальных особенностей фармакокинетики и профиля безопасности апиксабана

Федина Л. В.^{1,2}, Сычёв И. Н.^{1,2}, Сычёв Д. А.¹

¹ – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

² – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Аннотация. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению назначения пероральных антикоагулянтов прямого действия (ПОАК) из-за благоприятной фармакокинетики и фармакодинамики без необходимости регулярного мониторинга коагуляции. Однако недавние исследования документально подтвердили индивидуальную вариабельность уровней ДОАК в плазме. Фармакогенетика ПОАК — относительно новая область исследований. Необходимо понять роль фармакогенетики в адаптации антикоагулянтной терапии в соответствии с генетическими особенностями пациента. Этот научный обзор актуальных данных о влиянии различных полиморфизмов генов на фармакокинетику апиксабана расширяет понимание клинической значимости генотипирования для эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: апиксабан; ПОАК; фармакогенетика; персонализированная медицина; ABCB1; CYP3A4; CYP3A5

Для цитирования:

Федина Л. В., Сычёв И. Н., Сычёв Д. А. Актуальность использования фармакогенетического подхода для прогнозирования индивидуальных особенностей фармакокинетики и профиля безопасности апиксабана. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(1):4–8. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-1-4-8>

Поступила: 01 ноября 2021 г. **Принята:** 15 ноября 2021 г. **Опубликована:** 30 ноября 2021 г.

Importance of using a pharmacogenetic approach to predict individual pharmacokinetics and safety profile of apixaban

Fedina LV^{1,2}, Sychev IN^{1,2}, Sychev DA¹

¹ – Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² – S.S. Yudin State Clinical Hospital of the Moscow Department of Health Care, Moscow, Russia

Abstract. In recent years, there has been a trend towards increased prescribing of direct-acting oral anticoagulants (DOACs) due to favourable pharmacokinetics and pharmacodynamics without the need for regular coagulation monitoring. However, recent studies have documented individual variability in plasma DOAC levels. DOAC pharmacogenetics is a relatively new area of research. There is a need to understand the role of pharmacogenetics in the adaptation of anticoagulant therapy according to a patient's genetic characteristics. This scientific review of current data on the impact of different gene polymorphisms on apixaban pharmacokinetics broadens the understanding of the clinical relevance of genotyping for treatment efficacy and safety.

Keywords: apixaban; DOAC; pharmacogenetics; personalized medicine; ABCB1; CYP3A4; CYP3A5

For citations:

Fedina LV, Sychev IN, Sychev DA. Importance of using a pharmacogenetic approach to predict individual pharmacokinetics and safety profile of apixaban. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2021;(1):4-8. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-1-4-8>.

Received: November 01, 2021. **Accepted:** November 15, 2021. **Published:** November 30, 2021

Введение / Introduction

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространённой сердечной аритмией и связана со значительными осложнениями и расходами на здравоохранение. Недавно проведённое исследование Глобального бремени болезней продемонстрировало её распространённость среди 33,5 млн человек, что составляет 2,5–3,2 % населения во всех странах. Ежегодно диагностируется пять миллионов новых случаев ФП [1]. Тромбоэмболия (например, инсульт и системная эмболия) — серьёзное осложнение неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) [2]. Лёгочная эмболия (ТЭЛА) может привести к смерти в течение первых 14 дней после инсульта в 25–50 % случаев [3]. При отсутствии профилактических мер до широкого применения антикоагулянтной терапии в клинической практике процент венозных тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании коленных и тазобедренных суставов (тромбоз глубоких вен и ТЭЛА) достигал 15–30 % от общего числа случаев. Однако с введением прямых пероральных антикоагулянтов в 2001 г. в клиническую практику этот процент снизился до 1–2 %, а в последние годы до 0,7–1,7 % [4, 5]. На протяжении 50 лет антагонист витамина К — варфарин использовался в качестве основного перорального антикоагулянта для предотвращения тромбоэмболических осложнений [6]. Варфарин характеризуется отсроченным терапевтическим эффектом (36–72 ч после приёма, с развитием максимального клинического эффекта через 5–7 дней после начала применения) [7]. Также необходим лабораторный контроль фармакодинамического эффекта показателя международного нормализованного отношения (МНО) на безопасном уровне 2–3, что влечёт за собой дополнительное экономическое бремя для системы здравоохранения [8]. Отклонение МНО от допустимых пределов как в нижнюю, так и в верхнюю сторону является прогностически неблагоприятным [9]. Обеспечение баланса между эффективностью и безопасностью антикоагулянтной терапии довольно сложная задача в реальной клинической практике. Генетически детерминированные особенности ферментных систем человека, участвующих в метаболизме лекарств, в том числе и прямых пероральных антикоагулянтов, вносят значительный вклад в их эффективное и безопасное применение [10]. Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) имеют предсказуемый фармакокинетический профиль и лишены недостатков, присущих антагонистам витамина К [11]. Фармакологический ответ на ПОАК у разных пациентов зависит от ряда факторов, например, возраста, расы, пола, наличия вредных привычек, сопутствующих заболеваний, диеты и совместного применения с другими препаратами [12]. Однако необходимо учитывать фармакогенетические характеристики человека, которые могут повлиять на эффективность и безопасность использования ПОАК. В данном обзоре речь пойдет о взаимосвязи между генетическими особенностями человека и фармакокинетикой апиксабана.

Фармакокинетика апиксабана /
Pharmacokinetics of apixaban

Апиксабан — это прямой высокоселективный, обратимый ингибитор активного фактора Ха (константа ингибирования — K_i 0,08 нмоль/л) свертывания крови, для перорального применения [13]. Апиксабан подавляет как свободный, так и связанный со сгустком фактор Ха, а также активность протромбиназы, которая подавляет рост сгустка [14]. Ингибируя фактор Ха, апиксабан снижает образование тромбина и образование тромбов. Он не оказывает прямого действия на агрегацию тромбоцитов, но косвенно подавляет агрегацию тромбоцитов, вызванную тромбином [15]. Абсорбция апиксабана происходит в основном в тонком кишечнике и постепенно снижается по мере прохождения через него [16]. Для пероральных доз до 10 мг абсолютная биодоступность апиксабана составляет около 50 % из-за неполной абсорбции и первого прохождения через печень [17]. Максимальная концентрация (C_{max}) апиксабана в плазме достигается через 3–4 ч после перорального приёма. Связывание апиксабана с белками плазмы крови, главным образом с альбумином, составляет около 87 % [18]. Экскреция апиксабана включает несколько путей, включая метаболизм в печени, а также выведение неизменёнными метаболитами с желчью и почками и прямую кишечную экскрецию [19]. Метаболические пути апиксабана включают О-деметилирование, гидроксилирование и сульфатирование гидроксированного о-деметилапиксабана. Фермент, ответственный за сульфатирование о-деметил-апиксабана SULT1A1, более эффективен, чем SULT1A2, в сульфатировании о-деметил-апиксабана [20]. О-деметил-апиксабан — наиболее известный метаболит и на его долю приходится 25 % расчётного количества активного апиксабана [17]. Важно знать, что о-деметил-апиксабан сульфат не обладает ингибирующей активностью в отношении фактора Ха, что может способствовать антикоагулянтной эффективности апиксабана [20]. Однако в основном апиксабан метаболизируется семейством цитохромов P450 в печени CYP3A4/5, с незначительным вкладом других изоферментов — CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2. Кроме того, все ПОАК, в том числе и апиксабан, являются субстратами Р-гликопротеина (ABCB1). Этот мембранный белок транспортирует многие лекарственные средства [21]. Поскольку апиксабан является субстратом для Р-гр и CYP3A4, приём апиксабана вместе с сильными ингибиторами Р-гр или CYP3A4 может увеличить его концентрацию в плазме в среднем в 2 раза и привести к нежелательным кровотечениям, в то время как приём с индукторами Р-гр или CYP3A4 может уменьшить его эффективность и концентрацию в плазме [22]. Поэтому знание фармакокинетических процессов ПОАК позволяет выделить гены-кандидаты для оценки взаимосвязи носительства конкретных аллельных вариантов генов с риском НЛР на фоне терапии, и прежде всего — кровотечений.

Фармакогенетика апиксабана / Pharmacogenetics of apixaban

Полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации CYP3A4*22, CYP3A5*3 и белки-переносчики ABCB1 rs1045642 (3435C>T) и rs4148738 могут оказать влияние на активность соответствующих кодируемых соединений и повлиять на безопасность и эффективность апиксабана [23]. Крупных исследований в этом поле на данный момент существенно не хватает.

Наиболее изучена роль нефункционального аллеля G (rs776746) гена CYP3A5. В то же время у гетерозиготных носителей (генотип AG) метаболизм апиксабана умеренно снижен из-за носительства одного нефункционального аллеля G, а у гетерозиготных носителей (CYP3A5 * 3, генотип GG) изофермент CYP3A5 не экспрессируется. Это является фактором риска развития нежелательных реакций (в частности, кровотечений) при приёме апиксабана [24]. Ueshima S с соавт. обнаружили, что пациенты с ФП и гомозиготным генотипом TT (rs77674) гена CYP3A5 могли иметь пониженные концентрации апиксабана в крови по сравнению с пациентами с генотипами CC и CT. Следовательно, носительство аллеля T может быть связано с повышенным клиренсом апиксабана [24]. Однако это исследование проводилось на азиатской популяции пациентов, что не позволяет экстраполировать результаты на другие расовые и этнические группы.

Наивысший риск развития апиксабан-индуцированных НПР, вызванных замедлением метаболизма препарата в печени, особенно при сочетании с препаратами-ингибиторами изофермента CYP3A5, у гомозиготных носителей нефункциональных аллелей CYP3A5 * 2 (rs28365083), CYP3A5 * 3 (rs776746), CYP3A5 * 6 (rs10264272), CYP3A5 * 7 (rs41303343), CYP3A5 * 8 (rs55817950), CYP3A5 * 9 (rs28383479), CYP3A5 * 10 или CYP3A512 * 379854 * rs4, CYP3A5 * 3D (rs56244447), CYP3A5 * 3F (rs28365085), CYP3A53705C> T (H30Y) (rs28383468), CYP3A57298C> A (S100Y) (rs41279857). Среди них наиболее распространён нефункциональный аллель CYP3A5 * 3 (rs776746). Что касается фенотипов, пациенты являются «экспрессорами» CYP3A5, если они несут хотя бы один аллель CYP3A5 * 1, и «неэкспрессорами», если нет. Следует отметить, что частота носительства гена CYP3A5 существенно различается в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Например, большинство европейцев не являются экспрессорами, в то время как многие люди африканского происхождения являются экспрессорами CYP3A5 [15, 25]. Более высокие концентрации активного компонента препаратов, метаболизируемых с участием изофермента CYP3A5, в плазме крови выше у неэкспрессоров CYP3A5 по сравнению с экспрессорами [26]. Однако в исследовании Крюкова А. с соавт. не было найдено статистически значимых ассоциаций между фармакокинетикой апиксабана и полиморфизмом гена CYP3A5 rs776746 [27]. Тем не менее дозирование апиксабана следует проводить с осторож-

ностью и мониторировать нежелательные побочные реакции у пациентов, не экспрессирующих CYP3A5 (гомозиготных носителей вышеуказанных нефункциональных аллелей). Следует избегать одновременного применения апиксабана с другими лекарственными средствами, метаболизируемыми при участии изофермента CYP3A5, при неэкспрессорах [11].

ABCB1 rs4148738, кодирующий Р-гр, в значительной степени связан с вариабельностью пиковых уровней апиксабана. В частности, в исследовании Dimatteo C с соавт. генотип rs4148738 AA имел более высокие пиковые концентрации апиксабана по сравнению с носителями аллеля G [28]. В исследовании Крюкова А. с соавт. не было показано значимой связи ABCB1 (rs1045642 и rs4148738) с фармакокинетикой апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и инсультом [27]. Однако возможно это связано с ограничением исследования — оно было проведено на выборке из 17 российских пациентов.

Носительство низкофункциональных аллелей CYP1A2 * 1C (rs2069514), CYP1A2 * 1K—729C> T (rs12720461), CYP1A2 * 1K—739T> G (rs2069526), CYP1A2 * 3 (rs56276452), CYP1A2 * 3 (rs56276452), CYP1A2 * rs (rs56276452), CYP1A2 (rs56276452), CYP1A2 * (rs56276452), CYP1A2 * (rs56276452), CYP1A2 * (rs56276452) * 4A (rs28399424) гена CYP1A2 приводит к снижению активности изофермента CYP1A2. Это может иметь клиническое значение при длительной терапии апиксабаном у гомозиготных носителей низко- или нефункциональных аллелей гена CYP3A5 из-за кумулятивного риска и нарушения вспомогательного пути метаболизма апиксабана в печени с участием изофермента CYP1A2. Это снижает метаболизм препарата и увеличивает риск развития нежелательных реакций. Кроме того, у носителей CYP1A2 * 1C (rs2069514) одновременный прием апиксабана с ингибиторами изофермента CYP1A2 может замедлить расщепление кофеина, что может привести к чрезмерной стимуляции кофеином. С другой стороны, наличие высокофункционального аллеля CYP1A2 * 1F (rs762551) может привести к ускорению метаболизма апиксабана. Курение — хорошо известный активатор CYP1A2 (особенно у носителей CYP1A2 * 1F). Это приводит к более быстрой деградации лекарств, метаболизируемых с участием изофермента CYP1A2, и возможности недостаточной концентрации лекарств в организме для получения значительного терапевтического эффекта [11, 29].

Носители полиморфизмов гена CYP2C9 могут метаболизировать лекарства по-разному. С клинической точки зрения представляет интерес носительство следующих полиморфизмов: rs1057910 (два варианта, которые кодируют аллель CYP2C9 * 1 «дикого типа» и нефункциональный аллель CYP2C9 * 3), а также rs1799853, rs9332131, rs72558190 и rs72558 (нефункциональные варианты CYP2C9 * 2, CYP2C9 * 6, CYP2C9 * 15 и CYP2C9 * 25, соответственно). В частности, следует учитывать наличие нефункциональных аллелей CYP2C9 * 2 и CYP2C9 * 3 в

случае одновременного приёма апиксабана и клопидогрела, который в достаточно высоких дозах ингибирует изофермент CYP2C9. Это может повлиять на метаболизм лекарств, которые метаболизируются с участием изофермента CYP2C9, и пациенты, которые являются гомозиготными носителями нефункциональных аллелей гена CYP2C9 (слабые метаболизаторы — РМ), вероятно, будут подвержены большему риску развития нежелательных реакций (в частности, риск кровотечения) при приёме клопидогрела и апиксабана [30].

Потенциально важный фармакогенетический метаболический путь — через сульфотрансферазы (SULT) SULT1A1 и SULT1A2, которые ответственны за сульфатирование о-деметил-апиксабана до о-деметил-апиксабана сульфата [31]. Описаны три важных полиморфизма гена SULT1A1: SULT1A1 * 1 (дикий тип), SULT1A1 * 2 (rs9282861) и SULT1A1 * 3 (rs1801030) [31]. Вариант SULT1A1 * 3 имеет умеренный потенциал влиять на антикоагулянтный эффект апиксабана, тогда как SULT1A1 * 2 имеет низкий потенциал влиять на метаболизм апиксабана [32]. Эти разные аллоферменты обладают разной ферментативной эффективностью и могут приводить к разным концентрациям метаболитов и вариациям антикоагулянтной эффективности апиксабана [33]. На сегодняшний день нет исследований, посвящённых

изучению влияния этих полиморфных вариантов на эффективность или безопасность апиксабана [30].

Заключение / Conclusion

Результаты фундаментальных и клинических исследований ПОАК, в том числе и апиксабана, проведённых на сегодняшний день, указывают на неоспоримое влияние изменений генома на фармакокинетику ПОАК. Существует необходимость в планировании и проведении более крупных популяционных исследований среди различных этнических групп. Кроме того, необходима дополнительная работа для внедрения результатов исследований в реальную клиническую практику с использованием результатов фармакогенетического тестирования, что особенно важно, если требуется длительная фармакотерапия антикоагулянтами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Федина Людмила Владимировна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>

Аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; врач клинический фармаколог Врач-клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия

Сычёв Игорь Николаевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва, Россия; Заведующий отделением клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Fedina Lyudmila V.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>

postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal FSBEI FPE RMACPE MON, Moscow, Russia; Clinical Pharmacologist GBUZ «GKB im. S.S. Yudin», Moscow, Russia

Sychev Igor N.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MON, Moscow, Russia; Head of the Department of Clinical Pharmacology GBUZ «GKB im. S.S. Yudin», Moscow, Russia

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

SPIN code: 4525-7556

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of the Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal FSBEI FPE RMACPE MON, Moscow, Russia

Литература / References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1611–1617. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01415.x.
3. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V, Johnson SP. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: A 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice. *The Bone & Joint Journal*. 2014;96-B(4):479–485. DOI: 10.1302/0301-620X.96B4.33209.
4. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients. *Chest*. 2012;141(2):e278S–e325S. DOI: 10.1378/chest.11-2404.
5. Vazquez S, Rondina MT. Direct oral anticoagulants (DOACs). *Vascular Medicine*. 2015;20(6):575–577. DOI: 10.1177/1358863X15600256.
6. Holford NHG. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin. Understanding the dose–effect relationship. *Clin. Pharmacokinet*. 1986;11(6):483–504. DOI: 10.2165/00003088-198611060-00005.
7. Shendre A, Parmar GM, Dillon C, Beasley TM, Limdi NA. Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage. *Pharmacotherapy*. 2018;38(6):588–596. DOI: 10.1002/phar.2089.
8. Barnes G. Predicting the Quality of Warfarin Therapy: Reframing the Question. *Thromb Haemost*. 2019;119(04):509–511. DOI: 10.1055/s-0039-1681060.
9. Wu AH. Pharmacogenomic-guided dosing for warfarin: too little too late? *Personalized Medicine*. 2018;15(2):71–73. DOI: 10.2217/pme-2017-0080.
10. Shnyder 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;9(5):451. DOI: 10.3390/biomedicines9050451.
11. Skripka AI, Kogay VV, Listratov AI, Sokolova AA, Napalkov DA, Fomin VV. Personalized approach for direct oral anticoagulant prescription: from theory to practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(7):111–120. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000045.
12. Brighton T. Experimental and clinical pharmacology: New oral anticoagulant drugs – mechanisms of action. *Aust Prescr*. 2010;33(2):38–41. DOI: 10.18773/austprescr.2010.017.
13. Becker R, Alexander J, Newby LK, et al. Effect of apixaban, an oral and direct factor Xa inhibitor, on coagulation activity biomarkers following acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2010;104(11):976–983. DOI: 10.1160/TH10-04-0247.
14. Savinova AV, Petrova MM, Shnyder NA, Bochanova EN, Nasyrova RF. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Apixaban. *Racional'naâ farmakoterapiâ v kardiologii*. 2020;16(5):852–860. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-10-17.
15. Byon W, Nepal S, Schuster AE, Shenker A, Frost CE. Regional Gastrointestinal Absorption of Apixaban in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;58(7):965–971. DOI: 10.1002/jcph.1097.
16. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(1):74–81. DOI: 10.1124/dmd.108.023143.
17. He K, Luetgen JM, Zhang D, et al. Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;36(3):129–139. DOI: 10.1007/s13318-011-0037-x.
18. Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of Activated Charcoal on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):147–154. DOI: 10.1007/s40256-013-0055-y.
19. 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.
20. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(10):1265–1279. DOI: 10.1007/s40262-019-00775-z.
21. Ašić A, Marjanović D, Mirat J, Primorac D. Pharmacogenetics of novel oral anticoagulants: a review of identified gene variants & future perspectives. *Personalized Medicine*. 2018;15(3):209–221. doi: 10.2217/pme-2017-0092.
22. Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *JPM*. 2021;11(1):37. DOI: 10.3390/jpm11010037.
23. 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. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2017;27(9):329–336. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000294.
24. SNPedia CYP3A5. [Internet]; [cited 2021 Oct 27] Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/CYP3A5>.
25. Kang R-H, Jung S-M, Kim K-A, et al. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 Genotypes on the Plasma Concentrations of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone in Korean Schizophrenic Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009;29(3):272–277. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181a289e0.
26. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *PGPM*. 2018; Volume 11:43–49. DOI: 10.2147/PGPM.S157111.
27. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thrombosis Research*. 2016;145:24–26. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.005.
28. CYP1A2 – SNPedia. [Internet]; [cited 2021 Oct 27] Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/CYP1A2>.
29. Kanuri SH, Kreutz RP. Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants. *JPM*. 2019;9(1):7. DOI: 10.3390/jpm9010007.
30. 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.
31. 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.
32. Raftogianis RB, Wood TC, Otterness DM, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Phenol Sulfotransferase Pharmacogenetics in Humans: Association of Common SULT1A1 Alleles with TS PST Phenotype. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1997;239(1):298–304. DOI: 10.1006/bbrc.1997.7466.