

# Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана – роль полиморфизмов *CES1* и *ABCB1*

Сычёв Д.А.<sup>1</sup>, Мещеряков Ю.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ДПО Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования, г. Москва

<sup>2</sup> – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

**Резюме.** До недавнего времени основой фармакотерапии тромбозов в течение нескольких десятилетий были препараты-антагонисты витамина К, однако, несмотря на существенный успех, который был достигнут их введением в клиническую практику, лекарственные средства данной группы имеют ряд существенных недостатков. С появлением на фармацевтическом рынке новых оральных антикоагулянтов появилась возможность преодолеть имеющиеся ограничения антикоагулянтной терапии. Дабигатрана этексилат – пролекарство, субстрат р-гликопротеина, метаболизм которого осуществляется ферментами класса CES. В недавних исследованиях было предположено, что полиморфизмы генов, кодирующих данные ферменты, могут быть связаны со снижением плазменных концентраций дабигатрана и, следовательно, количеством кровотечений.

**Ключевые слова:** метаболизм лекарств, антикоагулянты, дабигатран, NOAK, *CES1*, *ABCB1*

## Pharmacogenetics of dabigatran etexilate – the role of *CES1* and *ABCB1* polymorphisms

Sychev D.A.<sup>1</sup>, Meshcheriakov I.U.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia, Moscow

**Abstract.** Until recently, for decades vitamin K antagonists have been the mainstay of anticoagulant therapy, but, notwithstanding the success that had been reached since the introduction, these medications have got some shortcomings. Since the advent of new oral anticoagulants on the pharmaceutical market, the opportunity to overcome the limitations of existing anticoagulant therapy has come. Dabigatran etexilate is a prodrug, p-glycoprotein substrate, which metabolism proceed through the CES enzymes family. In recent studies were proposed that genes' polymorphisms, coding these enzymes, might associate with the reduction of dabigatran plasma concentration, and thus with the lower incidence of bleeding.

**Keywords:** metabolism of drugs, anticoagulants, dabigatran, DOAC, *CES1*, *ABCB1*

Автор, ответственный за переписку:

Мещеряков Юрий Владимирович – студент 6 курса ДОП МШ «Медицина будущего», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; +7 (916) 150-54-70; e-mail: mesheryakov.yuri@gmail.com

## Введение

Тромбоз — локализованное образование кровяного сгустка, или тромба — состояние, которое может развиться как в артериальной, так и венозной системе, имеет огромное медицинское значение. Так, число вновь заболевших венозным тромбозом, включающим в себя такие состояния, как тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию лёгочной артерии (ТЭЛА), составляет более 100 человек на 100 тыс в год, являясь при этом серьёзным фактором инвалидизации населения и смертности. В течение первого месяца после установки диагноза от осложнений ТГВ и ТЭЛА погибают 6 и 12 % соответственно [1, 2]. Не менее драматично выглядит ситуация с артериальным тромбозом, по данным Европейского Общества Кардиологов, около 20–30 % случаев ишемического инсульта связаны с тромбозом, ассоциированным с фибрилляцией предсердий [3, 4]. До недавнего времени, базисом в ведении пациентов с системным тромбозом являлись антагонисты витамина К (варфарин, аценокумарол, фенпрокумон). Варфарин, в частности, как оральный

антикоагулянт, был единственной доступной опцией в качестве меры профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [5]. Так, лечение варфарином привело к снижению частоты развития инсультов у пациентов с ФП на 64 % по сравнению с плацебо [6]. Аналогичным образом обстояла ситуация с пациентами, которым выполнялись большие ортопедические операции, как правило, для профилактики тромботических осложнений пациентам назначались либо антагонисты витамина К, либо гепарины [7].

Однако, несмотря на кажущуюся эффективность такой модели лечения, существуют некоторые сложности с послеоперационным ведением пациентов. Как правило, гепарины отменяются сразу после выписки пациента из стационара, в виду возможных сложностей, которые могут возникнуть у пациента в связи с необходимостью регулярного выполнения подкожных инъекций. Применение варфарина, и в случае профилактики инсульта, и при профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, в свою очередь ограничено низкой широтой терапевтического действия — девиации МНО за пределы нормальных

значений (2–3) повышают одновременно как риск развития инсульта, так и геморрагических осложнений [8]. Ведение пациентов на варфарине и других антагонистах витамина К осложняется множеством фармакокинетических и фармакодинамических ограничений — необходимостью постоянного мониторинга лабораторных показателей, большим числом межлекарственных взаимодействий и индивидуальностью ответа на лечение вследствие генетической вариабельности, что также значительно повышает вероятность развития нежелательных сердечно-сосудистых событий и геморрагических осложнений [9]. Возможным решением в борьбе с существующими ограничениями антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К и терапии гепаринами стало появление на фармацевтическом рынке новых оральных антикоагулянтов (НОАК) — ингибиторов ключевых компонентов каскада свертывания крови, приём которых, в отличие от своего «предшественника», не требует постоянного контроля функции свертывания крови [10]. Доступные в настоящее время препараты группы НОАК (дабигатран, ривароксабан, аписабан и эдоксабан) показали сходную эффективность и безопасность по сравнению с варфарином в профилактике инсульта при ведении пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [11–14]. Кроме того, препараты группы были эффективны в ведении пациентов с венозным тромбозом: было отмечено снижение числа повторяющихся эпизодов венозного тромбоза, снижение показателей смертности и числа отдалённых осложнений по сравнению с антагонистами витамина К, которые являются стандартом ведения таких пациентов [15]. В марте 2008 г. Европейской Комиссией был допущен на рынок перспективный препарат компании Boehringer Ingelheim дабигатрана этексилат [7].

### Новый оральная антикоагулянт — ингибитор тромбина

Дабигатран (DAB) — конкурентный обратимый ингибитор тромбина (сериновой протеазы) непептидной природы, который был одобрен в качестве средства профилактики и лечения тромбозов глубоких вен, эмболии лёгочной артерии, а также используемый в клинической практике с целью минимизации риска развития ОНМК и системного тромбоза у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [16]. Это не первый прямой ингибитор тромбина на фармацевтическом рынке — в настоящее время доступны препараты гирудина в форме инъекций (например, дезирудин), также нельзя не отметить, что попытки введения на рынок оральных препаратов прямых ингибиторов тромбина были и прежде. Так, в 2004 г. компания AstraZeneca выпустила препарат ксимелагатран (Exanta®), который впоследствии был снят в виду его гепатотоксичности [7].

Дабигатран, активное вещество препарата — дабигатрана этексилат (DABE) и конечный продукт мета-

болизма DABE, имеет крайне низкую биодоступность, в связи с чем применяется в качестве пролекарства. DABE достаточно быстро конвертируется в активное соединение: *S*-форм DAB достигается почти сразу после приёма, в то время как концентрация двух главных промежуточных компонентов (M1 и M2), подобно DABE, остаётся на низком уровне [17, 18]. Препарат принимается в фиксированных дозах (выпускается на территории РФ под торговым названием Прадакса® (Boehringer Ingelheim International, Германия) в капсулах 75 мг, 110 мг и 150 мг) без необходимости мониторинга свёртывающей системы крови, что является одним из его главных преимуществ перед антагонистами витамина К (варфарин, аценокумарол), которые в течение десятилетий были основой терапии антикоагулянтами. В ходе клинических испытаний было установлено, что DABE оказался весьма эффективен в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий; кроме того, лечение таких пациентов было связано с меньшим числом крупных и небольших кровотечений, по сравнению с варфарином [11, 19, 20].

Кровотечение может быть серьёзным осложнением терапии любыми оральными антикоагулянтами, однако в настоящее время нет ни одного ОАК, приём бы которых не осложнялся у некоторых пациентов кровотечениями. Стоит отметить, что, как было сказано выше, препараты группы НОАК, в т. ч. и дабигатран, в отличие от своих «старших» аналогов — антагонистов витамина К, значительно реже ассоциированы с кровотечениями. В систематическом обзоре 5 клинических исследований фазы III (27419 пациентов, принимавших дабигатран) было показано, что кровотечения наблюдались у пациентов старшего возраста, у пациентов со сниженной почечной функцией и тех, кто принимал АСК и другие НПВС [21].

В настоящее время сохраняется нерешённой проблема межиндивидуальной вариабельности концентраций DAB у пациентов, что предположительно связано с генетическими особенностями принимающих препарат пациентов. Высокий уровень гетерогенности ответа на лечение часто требует от врача использовать новые эмпирические стратегии для коррекции терапии [16]. Наиболее перспективными для исследователей являются аллельные варианты системы эстераз (*CES1*, *CES2*) и р-гликопротеина (*ABCB1*), которые могут значительно влиять на метаболизм и фармакокинетику препарата и, таким образом, выступать в роли определяющего фактора в развитии побочных эффектов, особенно таких грозных, как кровотечение [22].

### Роль *CES1* и *CES2* в метаболизме дабигатрана этексилата

*CES1* и *CES2* являются главными представителями класса ферментов-гидролаз у человека. Они играют ключевую роль в метаболизме множества

терапевтических средств, ксенобиотиков и эндогенных субстанций [23]. Отличаются *CES1* и *CES2* между собой различными профилями экспрессии и метаболизируемыми субстратами [24, 25]. И, хотя оба синтезируются в печени, большая часть гидролитической активности печени приходится на *CES1*. Предполагалось, что карбамидные и этиловые связи DABE гидролизуются *CES1* и *CES2*, соответственно, и DABE претерпевает превращение до промежуточного метаболита M2 после гидролиза карбамидной связи *CES2* в ходе интестинальной абсорбции, после чего M2 окончательно гидролизует *CES1* до DAB (рис. 1). Однако в недавнем исследовании *Jian Shi* и соавт. было показано, что *in vitro* *CES1* метаболизирует как DABE, так и промежуточные соединения M1 и M2 (рис. 2). Кроме того, исследователями было обнаружено, что образование DAB в значительно большей степени зависело от активности *CES1*, чем от активности *CES2*, что позволяет рассматривать первый фермент как главное звено биотрансформации препарата [26].

## Полиморфизмы *CES1*

Экспрессия и активность печёночной *CES1* заметно различаются между отдельными людьми, что, как предполагается, связано с генетическими полиморфизмами *CES1* [26]. Первый в ряду полиморфизмов гена *CES1* — мононуклеотидный полиморфизм G143E, аллельный вариант, кодирующий фермент со сниженной функциональной активностью и ассоциированный со значительными изменениями фармакокинетики и/или фармакодинамики многих ЛС, метаболизируемых *CES1* (метилфенидат, осельтамивир, клопидогрел, ингибиторы АПФ) [27–31].

Также среди множества полиморфизмов *CES1* большой интерес исследователей вызывает аллельный вариант rs2244613. По имеющимся данным поперечного исследования (*Dimatteo et al*, 2016) ( $p = 0,040$ ) GG генотип rs2244613 ассоциирован со снижением концентрации в плазме дабигатрана, что, как предполагается, может снизить количество развивающихся у таких пациентов кровотечений, что не противоречит гипотезе ранее проведённого когортного исследования RE-LY Trial (*Paré et al*, 2013), в котором было показано, что GG и GT генотипы SNPs rs2244613 и rs8192935 связаны со снижением концентрации дабигатрана ( $p = 1,2 \times 10^{-8}$ ), а SNP rs2244613 — с количеством кровотечений ( $p = 0,0032$ ). Однако в противовес гипотезе двух описанных исследований, никаких значимых ассоциаций между SNPs rs2244613 и rs8192935, экспрессией *CES1* и активностью метаболизма DABE в исследовании *Shi J.* и соавт. обнаружено не было. Как было отмечено авторами, необходимо продолжать исследовать вышеупомянутые аллельные варианты для установления их влияния на функцию *CES1* и на метаболизм DABE.

## Роль ABCB1 в метаболизме дабигатрана этексилата

Транспортёры, принадлежащие к суперсемейству ABC (Adenosine triphosphat binding cassette), представляют собой большую группу АТФ-зависимых транспортёров, функция которых сводится к переносу широкого спектра молекул-субстратов через мембраны экспрессирующих их клеток и их компонентов вне зависимости от концентрационного градиента. ABC-транспортёры кодируются 48 генами, которые

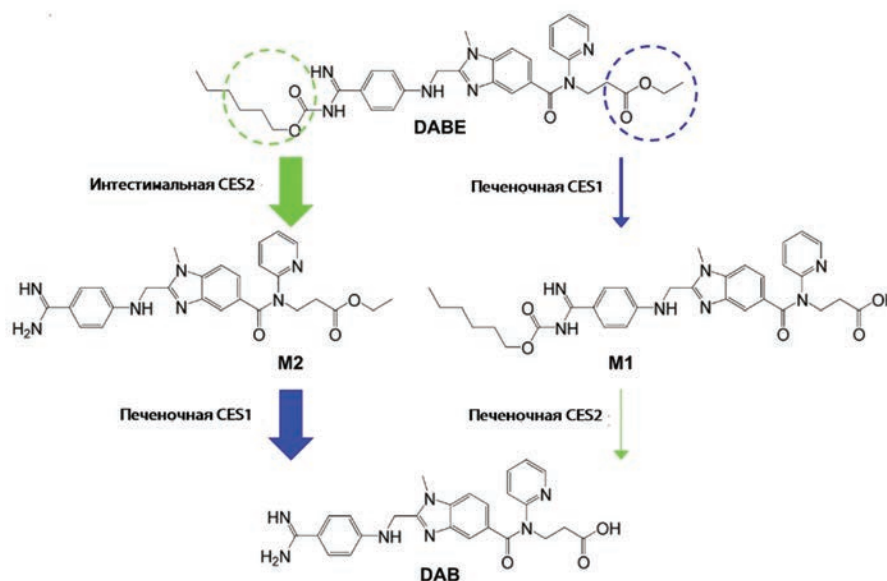


Рис. 1. Схематическое отображение метаболизма дабигатрана этексилата [26]

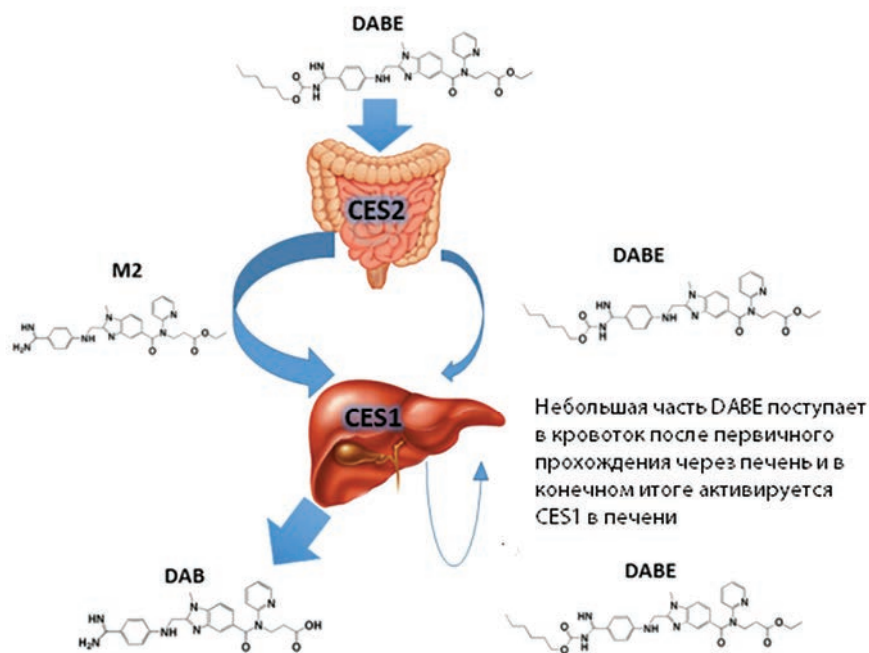


Рис. 2. Модернизированная схема превращений, протекающих в ходе карбоксилаз-зависимого метаболизма дабигатрана этексилата [26]

объединены в семь подсемейств (ABCA – ABCG) на основании сходства нуклеотидных последовательностей. Из всего многообразия транспортёров наиболее важным считается эффлюксный транспортёр – гликопротеин-P (p-glycoprotein; p-gp), кодируемый геном *ABCB1* (также известным как MDR1). Экспрессия данного гена в течение долгого времени изучалась с целью выяснения механизма резистентности опухолевых клеток к цитостатическим препаратам. В настоящее время известно, что p-гликопротеин довольно широко представлен в тканях человеческого организма и играет важную роль в фармакокинетике множества лекарственных средств [33], в т. ч. и пролекарства дабигатрана этексилата, который является субстратом данного транспортёра [18].

### Полиморфизмы ABCB1

Первым крупным исследованием, где была выдвинута гипотеза о потенциальном влиянии носительства мутантных аллелей гена *ABCB1* на фармакокинетику дабигатрана этексилата, был полногеномный поиск ассоциаций в рамках исследования RE-LY. Так, носительство аллельного варианта rs4148738, находящегося в неравновесном сцеплении с аллельным вариантом rs1045642 ( $r^2 = 0,51$ ), было связано с повышением плазменной концентрации дабигатрана на 12%, однако стоит отметить, что значимых ассоциаций между данным гаплотипом и увеличением числа таких неблагоприятных событий, как кровотечение, обнаружено не было, что возможно связано с незначительностью корреляции между пиковой концентрацией и крово-

течениями и небольшой мощностью исследования [22]. В исследовании *Dimatteo C. et al*, где также оценивалась роль носительства полиморфного маркера rs4148738 в отношении изменения концентрации препарата, было замечено, что у носителей А-аллеля (AA/AG; 65 человек (70,6 %)) остаточная концентрация препарата была на 5 % ниже, чем у носителей генотипа GG, однако по замечанию самих исследователей, им не удалось установить каких-либо статистически значимых ассоциаций между носительством маркера и изменениями концентрации дабигатрана – как конечной, так и пиковой [16]. В 2017 г. были опубликованы результаты двухэтапного исследования DRIVING, в котором оценивалось влияние полиморфизмов гена *ABCB1* и ингибиторов p-гликопротеина на фармакокинетику дабигатрана. В исследование были включены 60 здоровых волонтеров, разделённых на 3 равные группы в соответствии с гаплотипом «2677-3435» (rs1045642 и rs2032582) и принимавших однократно 300 мг препарата на первом этапе исследования. На втором этапе, за 5 дней до приёма антикоагулянта, все пациенты получали 500 мг кларитромицина в качестве ингибитора p-гликопротеина. По сравнению с группой носителей аллеля «дикого типа», у носителей мутантного аллеля значения площади под кривой «концентрация–время» были выше на 25 % (гетерозиготы vs «дикий тип») и 28 % (гомозиготы vs «дикий тип»), а значения  $C_{max}$  на 13 и 33 %, однако результат считался клинически достоверным при изменениях >30 %. Приём кларитромицина повышал значения AUC на 100 % ( $p = 0,0002$ ) и  $C_{max}$  на 80 % ( $p = 0,0007$ ), причём эффект не зависел от генотипа по *ABCB1* [32].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные исследований не позволяют рассматривать мононуклеотидные полиморфизмы гена *ABCB1* как детерминанты клинически значимых изменений фармакокинетики дабигатрана этексилата.

### Перспективы

Данные фармакокинетических исследований в отношении дабигатрана этексилата и других НОАК могут значительно повысить качество и безопасность лекарственной терапии, однако, следует заметить, что процесс трансляции результатов таких исследований очень долгий процесс. Кроме того, дополнительно переход ограничивается недостатком больших высококачественных

исследований и тем, что большая часть опубликованных материалов по фармакогенетике таких препаратов, как дабигатран, описывают достаточно небольшую часть вероятно существующих особенностей метаболизма. Таким образом, некоторые генетические факторы могут оказаться вне поля зрения исследователей.

Очень перспективными на сегодняшний день являются быстро развивающиеся технологии генетического тестирования, хотя до сих пор сохраняется проблема их доступности. Также остаётся не до конца непонятным то, как применять эти технологии в рутинной клинической практике. Но, следует понимать, что с увеличением количества и качества фармакогенетических исследований, тестирование может стать серьёзным инструментом в руках врача в качестве системы поддержки принятия решений.

### Литература

1. *Spencer F.A., Emery C., Joffe S.W.* et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 28 (4): 401–40.
2. *Mackman N.* Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008; 451: 7181: 914–8.
3. *Henriksson K.M., Farahmand B., Asberg S., Edvardsson N., Terent A.* Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*. 2012; 7: 276–281.
4. *Grond M., Jauss M., Hamann G., Stark E., Veltkamp R., Nabavi D., Horn M., Weimar C., Kohrmann M., Wachter R., Rosin L., Kirchhof P.* Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013; 44: 3357–3364.
5. *Eckman M.H.* *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 234.
6. *Wittkowsky A.K.* Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. *Semin. Vasc. Med*. 2003; 3: 221–230.
7. *Sanford M., Plosker G.L.* Dabigatran etexilate. *Drugs*. 2008; 68: 12: 1699–1709.
8. *Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J., Flaker G., Commerford P., Franzosi M.G.* et al. Benefit of oral anticoagulation over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008; 118: 1029–37.
9. *Ross S., Par G.* Pharmacogenetics of antiplatelets and anticoagulants: a report on clopidogrel, warfarin and dabigatran. *Pharmacogenomics*. 2013; 14: 13: 1565–1572.
10. *Esmon C.T.* Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb. Haemost.* 2014; 111: 625–633.
11. *Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A.* et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–51.
12. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W.* et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883–91.
13. *Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M.* et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981–92.
14. *Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L.* et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093–104.
15. *Cohen A.T.* et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10: 12: 1–14.
16. *Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., Paoletti O., Cappucci F., Tiscia G., Margaglione M.* Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thrombosis Research*. 2016; 144: 1–5.
17. *Stangier J.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47: 285–295.
18. *Stangier J., Rathgen K., St hle H., Gansser D., Roth W.* The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64: 292–303.
19. *Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H.* et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342–52.
20. *Agno W., Eikelboom J., Lip G.Y.H.* Dabigatran in clinical practice: Contemporary overview of the evidence. *Int. J. Cardiol*. 2016; 220: 417–428.
21. *Majeed A., Hwang H.G., Connolly S.J., Eikelboom J.W., Ezekowitz M.D., Wallentin L.* et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013; 128: 2325–2332.
22. *Par G., Eriksson N., Lehr T., Connolly S., Eikelboom J., Ezekowitz M.D., Axelsson T., Haertter S., Oldgren J., Reilly P., Siegbahn A., Syvanen A.C., Wadelius C., Wadelius M., Zimdahl-Gelling H., Yusuf S., Wallentin L.* Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013; 127: 1404–1412.
23. *Satoh T., Taylor P., Bosron W.F., Sanghani S.P., Hosokawa M., La Du B.N.* Current progress on esterases: from molecular structure to function. *Drug Metab Dispos*. 2002; 30: 488–93.
24. *Imai T., Taketani M., Shii M., Hosokawa M., Chiba K.* Substrate specificity of carboxylesterase isozymes and their contribution to hydrolase activity in human liver and small intestine. *Drug Metab Dispos*. 2006; 34: 1734–41.
25. *Imai T.* Human carboxylesterase isozymes: catalytic properties and rational drug design. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2006; 21: 173–85.
26. *Shi J., Wang X., Nguyen J., Bleske B.E., Liang Y., Liu L., Zhu H-J.* Dabigatran Etexilate Activation is Affected by the CES1 Genetic Polymorphism G143E (rs71647871) and Gender. *Biochemical Pharmacology*. 2016.
27. *Zhu H.J., Patrick K.S., Yuan H.J., Wang J.S., Donovan J.L., DeVane C.L.* et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 1241–8.
28. *Nemoda Z., Angyal N., Tarnok Z., Gadoros J., Sasvari-Szekely M.* Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD. *Neuropharmacology*. 2009; 57: 731–3.
29. *Tarkiainen E.K., Backman J.T., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Schwab M., Niemi M.* Carboxylesterase 1 polymorphism impairs oseltamivir bioactivation in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92: 68–71.
30. *Tarkiainen E.K., Tornio A., Holmberg M.T., Launainen T., Neuvonen P.J., Backman J.T.* et al. Effect of carboxylesterase 1 c.428G > A single nucleotide variation on the pharmacokinetics of quinapril and enalapril. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80: 1131–8.
31. *Tarkiainen E.K., Holmberg M.T., Tornio A., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Backman J.T.* et al. Carboxylesterase 1 c.428G>A single nucleotide variation increases the antiplatelet effects of clopidogrel by reducing its hydrolysis in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 97: 650–8.
32. *Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., Siguret V., Salem J., Narjoz C., Loriot M.* Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017; 15 (2): 273–283.
33. *Wolking S., Schaeffeler E., Lerche H., Schwab M., Nies A.* Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Jul; 54 (7): 709–35.