Д.А. Сычев[1], А.Н. Леванов[2], Т.В. Шелехова[2], П.О. Бочков[1,3], Н.П. Денисенко[1,3], К.А. Рыжикова[1,3], К.Б. Мирзаев[1,3], Е.А. Гришина[1,3], М.А. Гаврилов[4]

[1] ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
[2] ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов
[3] НИЦ РМАНПО (фармакокинетика)
[4] НИИТОН ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ABCB1 И CES1 НА УРОВНИ РАВНОВЕСНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ДАБИГАТРАНА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Пероральные антикоагулянты широко применяются для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава [1]. Генетические особенности пациентов влияют на эффективность и безопасность антикоагулянтов [2]. Дабигатран этексилат является прямым ингибитором тромбина, используемым в качестве профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в Европе и России [3]. В данном исследовании оценивалось влияние полиморфизма генов ABCB1 и CES1 на пиковую и остаточную концентрацию дабигатрана у ортопедических пациентов.

Материал и методы: в исследование включено 30 пациентов в возрасте от 43 до 77 лет после оперативного лечения – эндопротезирования коленного сустава. Все пациенты получали дабигатрана этексилат в дозе 220 мг/сут для профилактики ВТЭО. Генотипирование по полиморфизму генов ABCB1 и CES1 проводилось с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Проводилось определение пиковой и остаточной концентрации дабигатрана методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Результаты: обнаружено, что генотип TT полиморфизма C3435T гена MDR1 ассоциируется с более высокой пиковой концентрацией дабигатрана, чем генотип CC ($p < 0,1$). Для полиморфизма rs2244613 гена CES1 статистически значимые результаты получены у пациентов моложе 60 лет ($p < 0,05$). При анализе комбинации гаплотипов по двум полиморфизмам выявлено, что наиболее часто встречающееся сочетание гаплотипов CC (rs1045642) ABCB1/CT (rs2244613) CES1 достоверно связано с более высокой пиковой концентрацией дабигатрана по сравнению с совокупностью остальных комбинаций гаплотипов ($p = 0,002$).

Выводы: при обследовании когорты пациентов, получающих дабигатран для профилактики ВТЭО в период эндопротезирования крупных суставов, подтверждено, что SNPs C3435T ABCB1 и rs2244613 CES1 могут играть важную роль в изменении концентрации дабигатрана. Данных за влияние SNP ABCB1 rs4148738 на пиковую концентрацию дабигатрана не получено.

Ключевые слова: *новые пероральные антикоагулянты, дабигатран, венозные тромбоэмболические осложнения, ABCB1, CES1, rs4148738, C3435T, фармакогенетика.*

D.A. Sychev [1], A.N. Levanov[2], T.V. Shelekhova[2], P.O. Bochkov[1,3], N.P. Denisenko[1,3], K.A. Ryzhikova[1,3], K.B. Mirzaev[1,3], E.A. Grishina[1,3], M.A. Gavrilov[4]

[1] *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education FGBOU DPO of the Ministry of Health of Russia*
[2] *V.I. Razumovsky Saratov State Medical University FGBOU VO of the Ministry of Health of Russia, Saratov*
[3] *Research Centre of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (pharmacokinetics)*
[4] *Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University FGBOU VO of the Ministry of Health of Russia*

IMPACT OF ABCB1 AND CES1 GENETIC POLYMORPHISMS ON TROUGH STEADY-STATE DABIGATRAN CONCENTRATIONS IN PATIENTS AFTER ENDOPROSTHESIS OF KNIFE JOIN

Oral anticoagulants are widely used to prevent thromboembolic events in patients following total knee arthroplasty [1]. The genetic characteristics of patients affect the efficacy and safety of anticoagulants [2]. Dabigatran etexilate is a direct inhibitor of thrombin used as a prophylaxis of venous thromboembolic events (VTE) in Europe and Russia. [3]. This study evaluated the impact of ABCB1 and CES1 genetic polymorphisms on the peak and residual dabigatran concentration in orthopedic patients.
Material and methods: A total of 30 patients aged 43 to 77 years following knee joint replacement were enrolled in the study. All patients received dabigatran etexilate at a dose of 220 mg/day for the prevention of VTEO. ABCB1 and CES1 genetic polymorphism genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR). The peak and residual concentrations of dabigatran were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC).
Results: It was found that the TT genotype of the MDR1 gene C3435T polymorphism is associated with a higher peak concentration of dabigatran than the CC genotype (p <0.1). Statistically significant results for CES1 gene rs2244613 polymorphism were obtained in patients younger than 60 years (p <0.05). The analysis of the haplotypes combination in two polymorphisms showed that the most common haplotype combination CC (rs1045642) ABCB1/CT (rs2244613) CES1 was significantly associated with a higher peak concentration of dabigatran compared to the rest of haplotype combinations (p = 0.002).
Conclusions: The examination of a cohort of patients receiving dabigatran for the prevention of VTE during the period of large joints arthroplasty showed that SNPs C3435T ABCB1 and rs2244613 CES1 could play an important role in changing dabigatran concentrations. No data suggestive of the impact of SNP ABCB1 rs4148738 on the peak concentration of dabigatran were received.

Keywords: novel oral anticoagulants, dabigatran, venous thromboembolic events, ABCB1, CES1, rs4148738, C3435T, pharmacogenetics.

ВВЕДЕНИЕ

По мере увеличения средней продолжительности жизни в мире растет потребность в эндопротезировании суставов. Частота выполнения первичного эндопротезирования коленных суставов неуклонно возрастает и превышает 100 случаев на 100 тыс. населения в год [4]. Наряду с высокой потребностью населения в операциях по эндопротезированию возрастает и необходимость в назначении новых оральных антикоагулянтов (НОАК), в частности дабигатрана, для профилактики ВТЭО [5].

Эндопротезирование крупных суставов характеризуется массивным повреждением мышечной и костной тканей. Для такого рода оперативных вмешательств характерен повышенный риск больших нежелательных сосудистых событий (MAVE), венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [6]. Наибольший интерес для травматологов-ортопедов представляют так называемые новые пероральные антикоагулянты, которые удобны в применении. Эти препараты не требуют парентерального введения и тщательного лабораторного контроля системы гемостаза. Возможно амбулаторное наблюдение за такими пациентами, следовательно, длительность стационарного лечения сокращается. В итоге значительно снижаются затраты на лечение, что выгодно отличает терапию новыми пероральными антикоагулянтами от лечения непрямыми антикоагулянтами (например, варфарином), нефракционированными гепаринами (НФГ) и низкомолекулярными гепаринами (НМГ) [7, 8].

Дабигатран – относительно новый конкурентный селективный прямой ингибитор тромбина обратимого действия. Антикоагулянтный эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер, что позволяет использовать препарат в фиксированной дозе

на всем протяжении лечения. Максимальная концентрация дабигатрана в плазме достигается примерно через 1–3 ч после перорального приема [9]. Дабигатрана этексилат является пролекарством с низкой биодоступностью, 6,5% которого после всасывания под действием эстераз печени, в частности карбоксилэстераз (КЭ), в плазме быстро превращается в активный дабигатран – основной активный метаболит. У человека карбоксилэстераза-1 (CES1) находится преимущественно в печени, а карбоксилэстераза-2 (CES2) – в тонком кишечнике. Эти карбоксилэстеразы отличаются по субстратной специфичности. Карбоксилэстераза-1 гидролизует преимущественно эфиры с короткой спиртовой и длинной ацильной группой, к которым относится дабигатрана этексилат [10].

Ген карбоксилэстеразы-1 (CES1) у человека находится в локусе 16q13-q22.1. Генетические варианты карбоксилэстеразы человека были обнаружены относительно недавно, с появлением рутинных методов анализа ДНК, поскольку биохимический анализ активности фермента у человека невозможен вследствие отсутствия КЭ в крови [11].

Дабигатрана этексилат является субстратом гликопротеина-Р, кодируемого геном ABCB1. Различные генотипы по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1 ассоциируются с разной активностью Р-гликопротеина, что может оказывать влияние на фармакокинетику дабигатрана [12].

В исследовании RE-LY было показано, что гены ABCB1 и CES1 ассоциированы с концентрацией дабигатрана. Генотипирование и определение концентрации дабигатрана проводились у 1490 пациентов с фибрилляцией предсердий и факторами риска развития тромбоэмболических осложнений [13]. Так, было показано, что минорный аллель гена ABCB1, SNP rs4148738, ассоциирован с повышением пиковой концентрации на 12%. В других исследованиях продемонстрировано, что ингибиторы гликопротеина-Р увеличивают биодоступность дабигатрана на 12–23% [14, 15]. Пациентам, принимающим совместно с дабигатраном ингибиторы Р-гликопротеина, в частности, верапамил, кларитромицин и амиодарон, может потребоваться коррекция дозы, т.к. данные препараты могут увеличивать AUC дабигатрана и, как следствие, усиливать его антикоагулянтный эффект и повышать риск кровотечений [16].

При изучении дабигатрана в исследовании RE-LY носительство полиморфизма rs2244613 гена CES1 встречалось у 32,8% пациентов (29,4% – гетерозиготы, 3,4% – гомозиготы) и было ассоциировано с более низким уровнем активного метаболита дабигатрана. Минимальная концентрация дабигатрана в крови снижалась на 15%, что соответствовало снижению на 27% относительного риска развития кровотечений, стандартизованного с учетом дозы дабигатрана, возраста, пола пациентов, оценки по шкале $CHADS_2$, наличия сопутствующего применения аспирина и определенного клиренса креатинина. Таким образом, у носителей полиморфизма rs2244613 определялся более низкий риск кровотечения, что согласуется с его влиянием на остаточную равновесную концентрацию препарата [13].

CES1 может иметь мутации в разных аллелях, что обусловливает медленное выведение и высокую концентрацию некоторых лекарственных препаратов в крови [17–19].

В более поздних исследованиях изучалось влияние полиморфизмов rs2244613 и rs8192935 гена CES1 на фармакокинетику дабигатрана. В исследование Dimatteo et al. были включены 92 пациента с фибрилляцией предсердий, принимавших дабигатран [20].

У гетерозигот по полиморфизму rs8192935 установлено снижение остаточной равновесной

концентрации дабигатрана на 3%, у гомозигот – на 11%. При изучении гетеро- и гомозигот по полиморфизму rs2244613 установлено снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 2% и 3% соответственно [20].

Вероятно, полиморфизм генов ABCB1 и CES1 играет ключевую роль в индивидуальных изменениях концентрации активного метаболита дабигатрана в крови.

В нашем исследовании изучалось влияние полиморфизмов генов ABCB1 и CES1 на пиковые плазменные концентрации дабигатрана этексилата у пациентов после тотального эндопротезирования коленных суставов в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период с сентября по ноябрь 2016 г. на базе Саратовского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии, кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии (г. Саратов) и Научно-исследовательского центра ФГБОУ ДПО РМАНПО (г. Москва). В исследование были включены 30 пациентов (28 женщин и двое мужчин) в возрасте от 43 до 77 лет. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия. Все процедуры проводились с учетом национального законодательства (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика»), правил Good Clinical Practice (GCP) (качественной клинической практики) и международных этических норм (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), последние изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.). Информация о пациентах заносилась в обезличенные индивидуальные карты пациентов. Согласно национальным рекомендациям, всем пациентам после перенесенного оперативного вмешательства – тотального эндопротезирования коленного сустава проводилась профилактика ВТЭО, назначался дабигатрана этексилат в дозе 220 мг/сут за один прием в течение 1 мес. Определение концентрации дабигатрана этексилата всем пациентам проводилось на 5-е сут после оперативного вмешательства (тотального эндопротезирования коленного сустава). С этой целью выполнялся забор венозной крови в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА-К3 емкостью 6 мл перед приемом 220 мг дабигатрана этексилата и через 3 ч после приема препарата. Затем из крови выделялась плазма и замораживалась при –40 °С. Концентрацию дабигатрана в плазме определяли методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе.

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили 4 мл венозной крови, собранные с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с К3 ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Выделение ДНК осуществлялось с помощью набора реагентов «ДНК-Экстран-1» для выделения геномной ДНК из цельной крови (ЗАО «Синтол», Москва, Россия). Носительство полиморфного маркера гена CES1 (rs2244613) определялось ПЦР в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью коммерческих наборов реагентов «ГенТест CES1» (ООО «Номотек», Москва, Россия). Программа амплификации включает в себя этап инкубации при 95 °С в течение 3 мин, затем денатурация при 95 °С – 10 сек и отжиг при 60 °С – 30 сек в течение 50 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM, HEX или FAM и HEX. Генотипирование проводилось

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

ВАРИАНТЫ	ВСЕ ПАЦИЕНТЫ (n = 30), ДАБИГАТРАН ЭТЕКСИЛАТ 220 МГ 1 Р/СУТ
Возраст, лет, медиана (диапазон)	62,5 (43–77)
Пол, м/ж	2/28
ИМТ, кг/м^2, медиана (диапазон)	35,3 (32,0–38,7)
CKD-EPI, мл/мин/1,73 м^2, медиана (диапазон)	86,5 (74,0–95,0)
Пиковая концентрация дабигатрана, нг/мл, медиана (диапазон)	16,9 (10,1–65,6)

на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Генотипирование пациентов на носительство полиморфного варианта rs1045642 и rs4148738 гена ABCB1 также проводилось с применением ПЦР в реальном времени.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows.

Данные представлены в виде медианы и диапазона 25–75%, если не указано иное.

Статистическая значимость различий результатов оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни. Значение вероятности менее 0,05 считалось статистически значимым.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании принимали участие 30 пациентов (28 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 43 до 77 лет (данные представлены в *таблице 1*). Всем пациентам проведено тотальное эндопротезирование коленного сустава по поводу деформирующего остеоартроза. Все пациенты получали дабигатран в дозе 220 мг/сут за один прием в течение 1 мес.

В сопроводительной терапии все пациенты получали с целью обезболивания кетопрофен 200 мг/сут, с целью профилактики инфекционных осложнений – цефтриаксон 2,0 1 р/сут. Никто из пациентов не получал препараты, являющиеся субстратами гликопротеина Р и карбоксилэстеразы.

Частота аллелей по локусам гена ABCB1 rs4148738 составила: у пациентов с GG – 11 (36,7%), у пациентов с GA – 15 (50%) и у пациентов с AA – 4 (13,3%). Частоты аллелей полиморфизма

ТАБЛИЦА 2. Частоты аллелей полиморфизма маркера C3435T гена ABCB1

ГЕНЫ	SNP	ГЕНОТИПЫ	N (%)	МИНОРНЫЙ АЛЛЕЛЬ	MAF (%)
ABCB1	rs4148738	GG	11 (36,7)	A	38,3
		GA	15 (50)		
		AA	4 (13,3)		
ABCB1	rs1045642 (C3435T)	CC	5 (16,7)	T	58,3
		CT	15 (50)		
		TT	10 (33,3)		
CES1	rs2244613	CC	20 (66,7)	A	23,3
		CA	6 (20)		
		AA	4 (13,3)		

** p > 0,5; ** p < 0,1*

маркера C3435T гена ABCB1 распределились следующим образом: генотип CC – у 5 (16,7%) пациентов, генотип TT – у 15 (50%) пациентов, генотип TT – у 10 (33,3%) пациентов. Для гена CES1 20 (66,7%) пациентов имели генотип CC, 6 (20%) пациентов имели генотип CA, 4 (13,3%) пациента имели генотип AA (*табл. 2*).

Кровотечение является наиболее распространенным побочным эффектом всех антикоагулянтов. В нашем исследовании не было ни одного случая крупного кровотечения и ни одного случая фатального тромбоза.

В нашем исследовании при сравнении пиковых концентраций по полиморфизму rs4148738 гена ABCB1 были получены следующие результаты: для генотипа GG медиана пиковой концентрации составила 15,3 (9,4–61,4) нг/мл, для генотипа GA – 18,2 (11,2–173,0) нг/мл и для генотипа AA – 16,2 (5,2–110,4) нг/мл (*рис. 1*). Пиковая концентрация дабигатрана в группах с различными генотипами по полиморфному маркеру rs4148738 гена ABCB1 статистически значимо не различалась.

При сравнении показателей пиковой концентрации дабигатрана по полиморфизму rs1045642 гена ABCB1 получены следующие значения Cmax: CC генотип – 7,7 (4,4–11,2) нг/мл, CT генотип – 18,2 (11,3–18,1) нг/мл, TT генотип – 28,7 (10,8–61,4) нг/мл (p=0,091) (*рис. 2*).

При изучении гетеро- и гомозигот по полиморфизму rs2244613 гена CES1 не получено статистически значимой разницы между пиковыми концентрациями дабигатрана (*рис. 3*). При этом выявлено статистически значимое снижение пиковой концентрации дабигатрана в группе пациентов моложе 60 лет у гомозигот по минорному аллелю A ($p < 0,05$), что могло снижать эффективность дабигатрана.

В ходе исследования все пациенты были разделены по сочетанию гаплотипов

РИСУНОК 1. Пиковая концентрация дабигатрана в зависимости от генотипа ABCB1 rs4148738

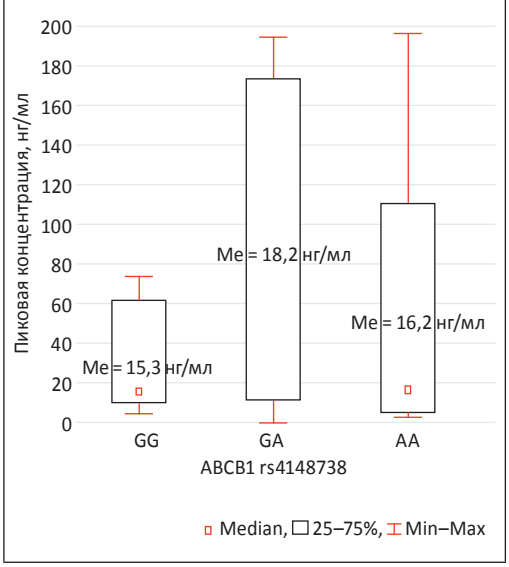


РИСУНОК 2. Пиковая концентрация дабигатрана в зависимости от генотипа ABCB1 rs1045642 (C3435T)

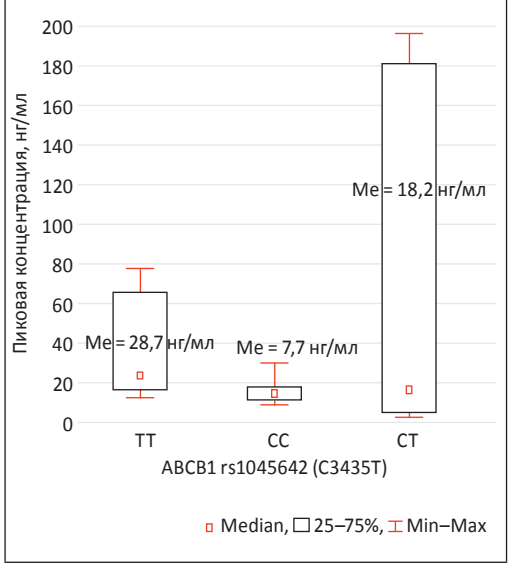


РИСУНОК 3. Пиковая концентрация дабигатрана в зависимости от генотипа CES1 rs224461A

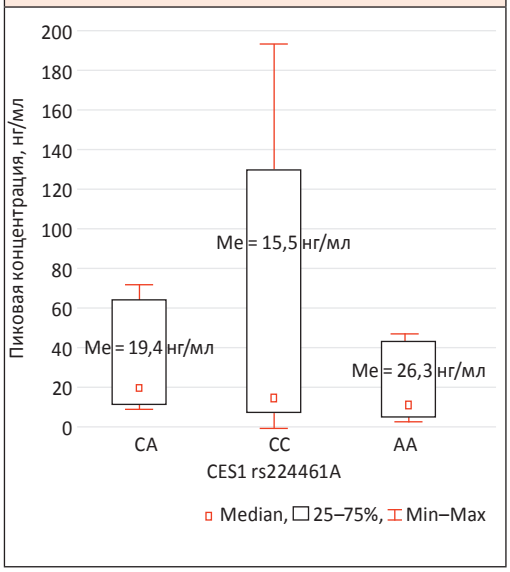
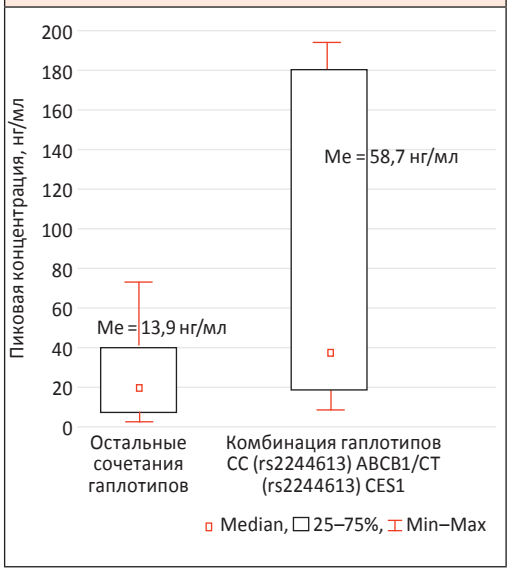


РИСУНОК 3. Пиковая концентрация дабигатрана в зависимости от генотипа CES1 rs224461A



полиморфизмов rs1045642 гена ABCB1 и rs2244613 гена CES1 на 2 группы: первая группа – сочетание наиболее часто встречающегося сочетания гаплотипов CC (rs1045642)/CT (rs2244613), вторая группа – все остальные сочетания гаплотипов. В первой группе с сочетанием гаплотипов CC (rs1045642)/CT (rs2244613) пиковая концентрация составила 58,7 (11,8–181,5) нг/мл, а во второй группе – значительно меньше – 13,9 (7,7–41,8) нг/мл (p = 0,002) (*рис. 4*). Данные результаты могут свидетельствовать о необходимости исследования не только отдельных полиморфизмов каждого гена, но и сочетания их гаплотипов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В реальной клинической практике у ортопедических больных получены данные по фармакокинетике дабигатрана, которые сопоставлены с данными фармакогенетического исследования. Мы исследовали пиковую концентрацию дабигатрана в зависимости от полиморфизмов генов ABCB1 и CES1. Впервые ассоциация данных генов с фармакокинетикой дабигатрана была продемонстрирована в исследовании RE-LY [13].

Известно, что CES1 кодирует фермент карбоксилэстеразу 1 в печени, которая ответственна за биотрансформацию дабигатрана этексилата в активный метаболит дабигатран [10]. SNPs CES1, rs2244613 и rs8192935 могут влиять на остаточную и пиковую концентрации дабигатрана [13].

Гликопротеин-Р является АТФ-зависимым лекарственным эффлюкс-насосом для ксенобиотических соединений с широкой субстратной специфичностью, кодируемым геном ABCB1 [21]. Дабигатрана этексилат является субстратом ABCB1. Полиморфизмы SNP rs4148738 и rs1045642

гена ABCB1 связаны с пиковой концентрацией дабигатрана [12].

Мы выявили статистически значимое влияние полиморфизма rs1045642 гена ABCB1 на концентрацию дабигатрана. Для полиморфизма rs2244613 гена CES1 статистически значимые результаты получены у пациентов моложе 60 лет. При анализе комбинаций гаплотипов по двум полиморфизмам выявлено, что наиболее часто встречающаяся комбинация гаплотипов CC (rs1045642) ABCB1/CT (rs2244613) CES1 достоверно связана с более высокой пиковой концентрацией дабигатрана по сравнению с совокупностью остальных сочетаний гаплотипов. Таким образом, наличие данной комбинации гаплотипов у пациента может иметь большое значение для клинической практики.

Наше исследование свидетельствует о необходимости изучения влияния именно сочетания генетических факторов на концентрацию дабигатрана.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что остаточная концентрация дабигатрана через 24 ч после приема препарата у всех ортопедических пациентов ниже порогового определения, таким образом, нами не проводилась оценка влияния генетических полиморфизмов на остаточную концентрацию дабигатрана.

Дабигатрана этексилат является пероральным прямым ингибитором тромбина, эффективным для профилактики ВТЭО, назначаемым в фиксированных дозах без лабораторного контроля [22]. Кровотечение остается серьезной нежелательной проблемой при использовании пероральных антикоагулянтов. В связи с этим необходимо продолжать исследования по поиску новых генетических особенностей, оказывающих влияние на фармакокинетику и фармакодинамику пероральных антикоагулянтов [7].

ВЫВОДЫ

С учетом того, что операции по эндопротезированию коленных суставов проводятся все более широкому кругу пациентов, требуются дополнительные научные исследования, которые помогали бы оптимизировать антикоагулянтную терапию дабигатраном, повысить безопасность – снизить риск кровотечений у различных групп пациентов, особенно пожилого и старческого возраста.

В перспективе при назначении дабигатрана будут учитываться не только половые и возрастные характеристики пациентов, функциональное состояние органов выведения, но и их генетические особенности, которые влияют на фармакокинетику и фармакодинамику дабигатрана. Кандидатами для будущего фармакогенетического тестирования могут быть полиморфизмы генов ABCB1 и CES1 и их комбинации.

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16–15–00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шевченко Ю.Л. и др. Комплексная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. Медицинский совет, 2014, 2: 8–12./ Shevchenko YuL. Complex prevention of venous thromboembolic events following knee and hip joint endoprosthetics. Meditsinsky Sovet, 2014, 2: 8-12.
2. Буркова Т.В., Гончарова И.А. Генетические факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013, 12(3): 89–94. /Burkova TV, Goncharova IA. Genetic

factors affecting the efficacy and safety of prolonged anticoagulant therapy. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika, 2013, 12 (3): 89-94.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология, 2015, 4(2)./ The Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events (VTEE). Flebologiya, 2015, 4 (2).
4. Борисов Д.Б., Киров М.Ю. Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов: эпидемиологические аспекты и влияние на качество жизни. Экология человека, 2013, 8: 52–57. Borisov DB, Kirov MYu. Endoprosthetics of hip and knee joints: epidemiological aspects and impact on the quality oflife. Ekologiya Cheloveka, 2013, 8: 52-57.
5. Дьяков И. Новые оральные антикоагулянты – место на отечественном фармацевтическом рынке. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники, 2014, 11: 42–43. /Dyakov I. Novel oral anticoagulants: a niche in the domestic pharmaceutical market. Remedium. Zhurnal o Rossiyskom Rynke Lekarstv i Meditsinskoy Tekhniki, 2014, 11: 42-43.
6. Кузьмин И.И., Ахтямов И.Ф., Сорокин В.А. Тромбоэмболические осложнения при эндопротезировании тазобедренных суставов. Гений ортопедии, 2004, 4: 63–68. /Kuzmin II, Akhtyamov IF, Sorokin VA Thromboembolic complications in endoprosthetics of hip joints. The genius of orthopedics, 2004, 4: 63-68.
7. Божкова С.А. Особенности выбора антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов и эмболий после крупных ортопедических операций: взгляд клинического фармаколога. Травматология и ортопедия России, 2011, 1(59): 1–6. /Bozhkova S. Features of the choice of anticoagulants for the prevention of venous thrombosis and embolism following major orthopedic surgery: the view of a clinical pharmacologist. Travmatologiya i Ortopediya Rossii, 2011, 1 (59): 1-6.
8. Котельников М.В. Антикоагулянтная терапия в профилактике и лечении тромбозов : международные рекомендации и реальная клиническая практика. Лечебное дело, 2012, 4: 20–37./ Kotelnikov MV. Anticoagulant therapy for the prevention and treatment of thrombosis: international guidelines and actual clinical practice. Lechebnoe Delo, 2012, 4: 20-37.
9. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса. 2016. 34 с. / Patient Information Leaflet for Pradaxa. 2016. 34 p.
10. Курдюков И.Д. и др. «Эстеразный статус» организма при воздействии токсических веществ и фармпрепаратов. Токсикологический вестник, 2012, 6: 6–12. /Kurdyukov ID, et al. «Esterase status» of an organism when exposed to toxic substances and pharmaceuticals. Toksikologicheskiy Vestnik, 2012, 6: 6-12.
11. Lockridge O, Quinn DM. 4.14 – Esterases. Comprehensive Toxicology (Second Edition). 2010: 243–273.
12. Сычев Д.А., Крюков А.В., Терещенко О.В. Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2017, 13(3): 416–421./ Sychev DA, Kryukov AV, Tereshchenko OV. Pharmacogenetic aspects of the use of novel oral anticoagulants. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii, 2017, 13 (3): 416-421.
13. Paré G et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. Circulation, 2013, 127(13): 1404–1412.
14. Liesenfeld KH et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. J Thromb Haemost, 2011, 9(11): 2168–2175.
15. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost, 2009, 15(Suppl 1): 9–16.
16. Гиляров М.Ю. Дабигатран: как выбрать оптимальную дозу в реальной клинической практике? Вестник аритмологии, 2012, 69: 77–80. /Gilyarov MYu. Dabigatran: how to choose the optimal dose in real clinical practice? Vestnik Aritmologii, 2012, 69: 77-80
17. Shi J et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. Biochem. Pharmacol., 2016, 119: 76–84.
18. Zhu HJ et al. Role of carboxylesterase 1 and impact of natural genetic variants on the hydrolysis of trandolapril. Biochem Pharmacol, 2009, 77(7): 1266–1272.
19. Zhu HJ, Markowitz JS. Activation of the antiviral prodrug oseltamivir is impaired by two newly identified carboxylesterase 1 variants. Drug Metab Dispos, 2009, 37(2): 264–267.
20. Dimatteo C et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. Thromb Res Elsevier Ltd, 2016, 144: 1–5.
21. Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль гликопротеина-Р в рациональной фармакотерапии в кардиологии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2013, 9(6): 701–707./ Shchulkin AV, Yakusheva EN, Popova NM. The role of glycoprotein-P in rational pharmacotherapy in cardiology. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii, 2013, 9 (6): 701-707.
22. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Дабигатрана этексилат – новый пероральный антикоагулянт для лечения венозных тромбоэмболических осложнений. Атеротромбоз, 2014, 1: 50–58 /Vorobyova NM, Panchenko EP. Dabigatran etexilate is a novel oral anticoagulant for the treatment of venous thromboembolic events. Aterotromboz, 2014, 1: 50-58.