Влияние носительства минорной аллели *rs2244613* гена *CES1* на профиль безопасности дабигатрана этексилата: мета-анализ

Шерзод Пардабоевич Абдуллаев[1]*, Карин Бадавиевич Мирзаев[1], Павел Олегович Бочков[1], Игорь Николаевич Сычев[2], Дмитрий Алексеевич Сычев[1]

[1] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1

[2] Российский университет дружбы народов. Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

Цель. Провести мета-анализ исследований о влиянии носительства аллели *C* полиморфизма *c.1168-33A>C* (*rs2244613*) гена *CES1* на равновесную концентрацию дабигатрана и риск развития геморрагических событий на фоне его приема.

Материал и методы. Поиск литературы был произведен в базах данных РИНЦ, Google Академии, Medline PubMed, Embase. В мета-анализ были включены исследования, в которых пациентам по показаниям (фибрилляция предсердий, инсульт, после операций по эндопротезированию суставов и др.) назначали дабигатран в различных дозировках и проводили генотипирование по носительству *rs2244613*. Ассоциация выявлялась у носителей (генотипы *AC* и *CC*) и неносителей (генотип *AA*) аллели *C rs2244613*. Количественный синтез проводили с использованием программного обеспечения OpenMetaAnalyst. Статистический анализ был проведен с помощью модели фиксированных эффектов для оценки влияния носительства аллели *C* на частоту развития любых кровотечений и модели случайных эффектов для оценки влияния на уровень равновесной плазменной концентрации дабигатрана. Однородность анализируемых исследований была проверена с помощью Q-теста Кохрана.

Результаты. В результате поиска было отобрано 5 работ, удовлетворяющих всем критериям включения/исключения мета-анализа. Отобранные работы насчитывали в общей сложности 2030 пациентов. По результатам анализа выявлено, что носительство аллели *C rs2246613* статистически значимо ассоциировано со снижением риска развития любых кровотечений на фоне приема дабигатрана (отношение рисков 0,732, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,629-0,851; p<0,001). Тест на гетерогенность не выявил достоверных различий между результатами исследований (Q=2,183; p=0,535). Уровень равновесной остаточной концентрации дабигатрана был статистически незначимо ниже у носителей аллели *C rs2244613* (разность средних [mean difference] -69,324, 95%ДИ -236,687-98,039; p=0,417). Это может быть связано с малым размером выборки и числом исследований, включенных в мета-анализ. Проверка на гетерогенность не выявила статистически значимых различий между исследованиями (Q=0,388; I^2=0%, p=0,534).

Заключение. Наличие аллели *C rs2244613* гена *CES1* статистически значимо снижает риск развития любых кровотечений на фоне приема дабигатрана, однако статистически значимой ассоциации со снижением плазменной концентрации дабигатрана не обнаружено.

Ключевые слова: *rs2244613*, дабигатран, концентрация дабигатрана, риск кровотечений, мета-анализ.

Для цитирования: Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Бочков П.О., Сычев И.Н., Сычев Д.А. Влияние носительства минорной аллели *rs2244613* гена *CES1* на профиль безопасности дабигатрана этексилата: мета-анализ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16(5):699-705. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-09

The *CES1* Gene *rs2244613* Minor Allele Impact on the Safety Profile of Dabigatran Etexilate: Meta-Analysis

Sherzod P. Abdullaev[1]*, Karin B. Mirzaev[1], Pavel O. Bochkov[1], Igor N. Sychev[2], Dmitry A. Sychev[1]

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1-1, Moscow,123995 Russia

[2] Peoples Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Aim. A meta-analysis of studies on the *CES1* gene *c.1168-33A>C* polymorphism (*rs2244613*) carriage influence on the equilibrium concentration and the risk of bleeding during dabigatran taking.

Material and methods. The search was carried out in the Russian Science Citation Index, Google Academy, Medline PubMed, Embase databases. The meta-analysis included patients who according to the indications (atrial fibrillation, stroke, joint orthopedic surgery) were prescribed dabigatran in various doses. The association was identified in *rs2244613* allele *C* carriers (genotypes *AC* and *CC*) and non-carriers (genotype *AA*). Quantitative synthesis was performed using OpenMetaAnalyst software. In statistical analysis the fixed effects model was used to estimate the influence of the allele *C* carriage on the any bleeding frequency and the random effects model was used to estimate the influence on the equilibrium plasma concentration level of dabigatran. The homogeneity of the analyzed studies was verified by Cochrane Q-test.

Results. The analysis resulted in selection of 5 works matching all meta-analysis inclusion/exclusion criteria. All selected works included 2030 patients in total. The carriage of the *rs2246613* allele *C* was associated with reduction of risk of any bleeding during dabigatran taking (risk ratio [RR] 0.732, 95% confidence interval [CI] 0.629-0.851; p<0.001). The heterogeneity test did not reveal any reliable differences between the study results (Q=2.183; p=0.535). The level of equilibrium residual concentration of dabigatran was not statistically significant lower for the carriers of *C* allele of the *rs2244613* (mean difference -69.324, 95%CI -236.687-98.039; p=0.417). This might be related to the small sample size and the number of studies included in the meta-analysis. The heterogeneity test did not reveal statistically significant differences between studies (Q=0.388; I^2=0%, p=0.534).

Conclusion. The carriage of minor *C* allelic variant of *rs2244613* reduces the risk of any bleeding during dabigatran taking, however, no significant association with decrease in dabigatran concentration was found.

Keywords: *rs2244613*, dabigatran, dabigatran concentration, bleeding risk, meta-analysis.

For citation: Abdullaev S.P., Mirzaev K.B., Bochkov P.O., Sychev I.N., Sychev D.A. The *CES1* Gene *rs2244613* Minor Allele Impact on the Safety Profile of Dabigatran Etexilate: Meta-Analysis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):699-705. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-09

Received/Поступила: 04.02.2020
Accepted/Принята в печать: 08.06.2020

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sherzodx5@gmail.com

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из наиболее распространенных форм сердечной аритмии, которая ассоциируется с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности, ухудшением качества жизни, увеличением частоты госпитализаций. Антикоагулянтная терапия является установленным стандартом предупреждения инсульта и других тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [1]. В настоящее время более широкое распространение приобретают прямые оральные антикогаулянты (ПОАК): апиксабан, ривороксабан, дабигатран. Преимуществами ПОАК в сравнении с традиционной терапией варфарином являются: отсутствие необходимости жесткого контроля лабораторных показателей международного нормализованного отношения (МНО) и соблюдения диеты, меньшее число межлекарственных взаимодействий, быстрое наступление эффекта, меньший период полувыведения и возможность использования препаратов в фиксированных дозах [2].

Дабигатран является прямым ингибитором тромбина и, как все ПОАК, обладает сопоставимой, а в некоторых случаях, большей эффективностью и безопасностью по сравнению с варфарином [3]. Молекула дабигатрана обладает низкой биодоступностью, поэтому при пероральном приеме препарат используют в виде пролекарства дабигатрана этексилат (ДЭ) [4]. Последний превращается в активную молекулу дабигатрана в печени под действием карбоксилэстераз 1 и 2 (*CES1*, *CES2*). Ранее J. Shi и соавт. было показано, что метаболизм ДЭ в значительно большей степени зависит от активности *CES1*, чем от активности *CES2*, что позволяет рассматривать *CES1* в качестве главного звена в биотрансформации ДЭ [5].

Благодаря предсказуемому профилю фармакокинетики плазменные уровни дабигатрана остаются достаточными стабильными в течение долгого времени. В то же время исследования сообщают о возможной значительной вариации плазменных уровней дабигатрана между пациентами [6,7]. Подобная вариабельность концентраций может сопровождаться недостаточным уровнем коагуляции или повышенным риском кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии. В научном обществе растет понимание, что подбор оптимального режима дозирования, а, следовательно, профиля концентрации антикоагулянтов, может являться критическим у некоторых групп пациентов, например, с высоким риском кровотечений или свертывания крови [8,9].

Выявление потенциальных факторов риска геморрагических осложнений позволяет индивидуализировать подход к назначению антикоагулянтов, что становится более актуальным и реальным в свете развития и внедрения принципов фармакогеномики в современную медицину. Дабигатран остается единственным представителем ПОАК, в отношении которого проведен полногеномный анализ и выявлены генетические детерминанты безопасности. В 2013 г. в рамках субисследования RE-LY обнаружено, что носительство минорной аллели *C* полиморфизма *c.1168-33A>C* (*rs2244613*) гена *CES1* статистически значимо коррелирует со снижением остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 15% и снижением относительного риска развития кровотечений на 27% [10].

В последующем изучение данного полиморфизма было продолжено, однако результаты исследований не в полной мере соответствовали выводам субисследования RE-LY, в связи с чем нами видится необходимость проведения мета-анализа на тему влияния носительства аллели *C rs2244613* на плазменную концентрацию дабигатрана и связанный с этим риск развития геморрагических осложнений.

Целью проведения мета-анализа была оценка влияния носительства аллели *C rs2244613* гена *CES1* на равновесную концентрацию и риск развития геморрагических событий на фоне приема дабигатрана этексилата.

Материал и методы

Источники данных: поиск литературы был произведен в январе 2020 г. в базах данных РИНЦ (https://www.elibrary.ru) и Google Академии (https://www.scholar.google.ru) по ключевым словам: «*rs2244613*», «*CES1*», «дабигатран», «дабигатрана этексилат», «концентрация дабигатрана», «фибрилляция предсердий», «инсульт», «тромбоэмболия», «кровотечения»; в базах данных Medline PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), Embase (https://www.elsevier.com) по ключевым словам: «*rs2244613*», «*CES1*», «dabigatran», «dabigatran etexilate», «dabigatran concentration», «atrial fibrillation», «stroke», «thromboembolic event», «bleeding».

Критериями включения исследования в мета-анализ были: оригинальное исследование, наличие генотипирования по *rs2244613* гена *CES1*, регистрация частоты кровотечений в группах различных по носительству различных аллелей *rs2244613*, наличие результатов по определению концентрации препарата в плазме крови, указание дозировки дабигатрана этексилата.

Критериями исключения были: обзорные статьи, дублирующие публикации, представление результатов в относительных величинах (процентах).

В исследованиях, содержание результатов которых недостаточно полно удовлетворяло критериям включения, первичные данные запрашивались у авторов.

Ограничений по включению исследований на основе характеристик пациента, формата публикации

(статья, реферат, тезис конференции), даты или языка не существовало.

Статистический анализ. Для проведения мета-анализа использовалось программное обеспечение OpenMetaAnalyst (Brown University, Providence, RI, USA). Для оценки размера эффекта относительно частоты развития любых кровотечений была принята модель фиксированных эффектов с использованием метода Мантеля-Хензеля с 95% доверительным интервалом (ДИ). По второму оцениваемому исходу относительно уровня равновесной плазменной концентрации дабигатрана, учитывая вариативность истинного размера эффекта данного параметра в популяции, для анализа была применена модель случайных эффектов с использованием метода Дер Симониана-Лэрда с 95%ДИ.

Основными критериями различия эффектов между опытной и контрольной группами по исходу относительно частоты развития любых кровотечений являлось RR (risk ratio; отношение рисков), по исходу относительно уровня равновесной концентрации дабигатрана – MD (mean difference; разница средних).

Однородность анализируемых исследований была проверена с помощью Q-теста Кохрана и расчета изменений в разных исследованиях, обусловленных неоднородностью данных.

Результаты и обсуждение

Был произведен поиск по ключевым словам. Была найдена 31 работа по изучению *rs2244613* гена *CES1*. После прочтения названия и резюме было удалено 5 работ, посвященных влиянию *rs2244613* на метаболизм других классов препаратов, оставшиеся 26 работ были подвергнуты тщательному анализу. После удаления обзоров и дублирующих публикаций осталось 7 работ, в которых как минимум одной из задач исследования было выявление роли носительства различных аллельных вариантов *rs2244613* в плазменной концентрации препарата и/или клинических исходах терапии дабигатраном (рис. 1).

В исследовании C. Dimatteo и соавт. [11] данные по изменению уровня равновесных концентраций были представлены в относительных цифрах (%) без

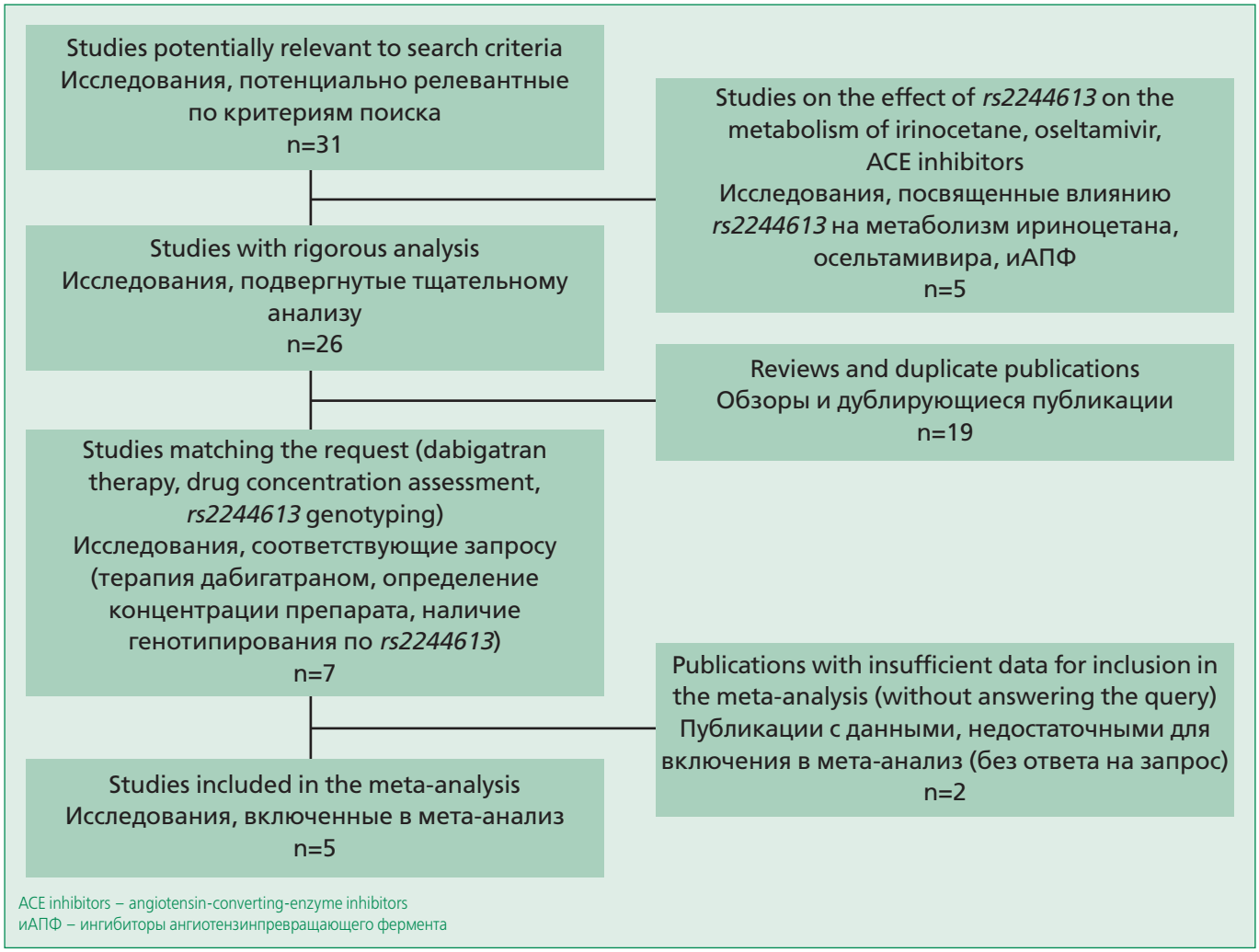

Figure 1. Search scheme for the meta-analysis
Рисунок 1. Схема результатов поиска для данного мета-анализа

разделения, на запрос первичных данных ответ получен не был. В работе P.K. Chin и соавт. [12] значения уровней равновесных концентраций дабигатрана не были соотнесены с группами носительства определенного генотипа по *rs2244613*, на запрос ответ получен не был. По этим причинам данные исследования не были включены в мета-анализ.

Пять исследований полностью удовлетворяли условиям поиска. Отобранные работы насчитывали в общей сложности 2030 пациентов. Из них три работы представлено российскими исследованиями [13-15], одно исследование из Чехии [16], и одно представляет собой субисследование международного рандомизированного клинического исследования (РКИ) RE-LY [10]. Во всех исследованиях, кроме работы Ю.В. Мещерякова и соавт. [13], помимо генотипирования по *rs2244613* и регистрации возможных геморрагических осложнений, определялась равновесная концентрация дабигатрана.

G. Pare и соавт. [10] провели GWAS-анализ популяции, участвовавшей в RE-LY, и обнаружили достоверную ассоциацию носительства различных аллелей *rs2244613* с изменением равновесных концентраций дабигатрана этексилата и безопасностью приема препарата в сравнении со стандартной терапией варфарином у пациентов с неклапанной ФП. Длительность наблюдения составляла до 36 мес, возраст пациентов 71,7±7,5 лет (110 мг) и 71,9±7,6 лет (150 мг). В качестве конечных точек безопасности использовались частоты больших и малых кровотечений. Большими кровотечениями считались случаи, когда отмечалось снижение уровня гемоглобина ниже 20 г/л, требовалось переливание 2 единиц донорской крови или кровотечение возникало в критических областях или органах организма. Все остальные случаи кровотечений считались малыми. Стоит отметить, что данные о частоте малых или больших кровотечений в работе сгруппированы относительно дозировки препарата (110 мг или 150 мг). Относительно генотипов (*AA*, *AC* или *CC*) частоты кровотечений сгруппированы без разделения на типы геморрагий. Результаты определения равновесных концентраций представлены в виде средних значений (mean±SD) с разделением относительно дозировки препарата (110 или 150 мг), но без разделения относительно генотипов. Изменения равновесных концентраций в зависимости от генотипа указаны в относительных числах (в %). При запросе интересующих нас первичных данных (сгруппированных отдельно по генотипам, видам кровотечений и дозировкам) авторы отказались представить результаты в запрашиваемом формате, сославшись, во-первых, что в опубликованной работе представлены исчерпывающие данные, во-вторых, число гомозиготных носителей минорного аллельного варианта *rs2244613* было крайне небольшим (генотип *CC* у 3,4%, 58 из 1694 пациентов), поэтому данные по частоте кровотечений рекомендуется интерпретировать относительно носительства и неносительства минорной аллели *C rs2244613*, без учета конкретной дозировки дабигатрана и типа геморрагий. Результаты по определению равновесной концентрации дабигатрана в данном исследовании в мета-анализе не включались.

В исследовании Ю.В. Мещерякова и соавт. [13] 72 пациента с диагнозом «неклапанная ФП» принимали дабигатран 150 мг 2 р/сут, средний возраст пациентов составлял 64,9±12,5 года, длительность наблюдения – от 1 мес. За период наблюдения возникло 5 случаев гематурии и 14 случаев тромботических осложнений. Данное исследование было использовано в мета-анализе только по конечной точке безопасности.

В исследовании A. Tomek и соавт. [16] было включено 110 пациентов после эмболического инсульта, которые получали дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут, средняя длительность наблюдения составляла 19,9 месяцев, возраст пациентов 70,2±12,7 лет. Авторы оценивали ассоциацию носительства аллели *C rs2244613* с риском развития больших кровотечений у пациентов, перенесших инсульт. Кровотечения характеризовались как большие по критериям Международного общества по проблемам тромбоза и гемостаза (ISTH). Также в работе были приведены результаты определения остаточной равновесной концентрации дабигатрана, которые были сгруппированы в зависимости от генотипа (отдельно – *AA*, *AC* или *CC*) и представлены в виде средних (mean±SD). У авторов запрашивались первичные данные по равновесной концентрации дабигатрана, но ответ получен не был. Данное исследование было включено только по конечной точке безопасности.

В фармакокинетическое исследование D.A. Sychev и соавт. [14] было включено 60 пациентов, которым после операции по протезированию коленного сустава назначали прием дабигатрана в дозировке 220 мг 1 р/д, возраст пациентов составил от 31 до 81 года. Клинически значимых нежелательных лекарственных реакций (в т. ч. геморрагий) обнаружено не было, носительство аллели *C rs2244613* статистически значимо не ассоциировалось с повышением значений равновесной остаточной концентрации дабигатрана. По нашей просьбе авторы предоставили первичные данные результатов определения концентрации дабигатрана в соответствии с генотипами пациентов, которые были включены в мета-анализ.

В другом проспективном исследовании D. Sychev и соавт. [15], где принимало участие 96 пациентов с ФП и хронической болезнью почек, одной из задач авторов была оценка генетических факторов (носительство минорных аллелей *rs2244613* гена *CES1*,

Table 1. Information on studies included in the meta-analysis: *rs2244613* and the risk of any bleeding
Таблица 1. Информация о включенных в мета-анализ исследованиях: *rs2244613* и риск развития любых кровотечений

Исследование	Страна	Диагноз	Длительность наблюдения	Дозировка	Количество пациентов	Возраст	Генотип	
							Количество лиц с кровотечениями всего	
							AA	*AC+CC*
G. Pare и соавт., 2013 г. [10]	Международное РКИ	ФП	36 мес	110 или 150 мг 2 р/сут	1692	71,8±7,6	432/1139	154/553
Ю.В. Мещеряков и др., 2017 г. [13]	Россия (Якутия)	ФП	от 1 мес	150 мг 2 р/сут	72	64,9±12,2	2/33	3/39
A.Tomek и соавт., 2018 г. [16]	Чехия	КИ	в среднем 19,9 мес	150 мг 2 р/сут	110	70,2±12,7	6/68	0/42
D.A. Sychev и соавт., 2020 г. [14]	Россия (Москва)	ФП+ХБП	в среднем 9,5 мес	110 или 150 мг 2 р/сут	96	73,4±8,1	9/35	5/61

РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, КИ – кардиоэмболический инсульт

Table 2. Information on studies included in the meta-analysis: *rs2244613* and Css_{min} level
Таблица 2. Информация о включенных в мета-анализ исследованиях: *rs2244613* и уровень Css_{min}

Исследование	Страна	Диагноз	Режим дозировки	Количество пациентов	Генотип	
					Css_{min}, нг/мл*	
					AA	*AC+CC*
D.A. Sychev и соавт., 2018 г. [14]	Россия (Саратов)	Эндопротезирование коленного сустава	220 мг 1 р/сут	60	657,9±814,1	500,3±444,2
D.A. Sychev и соавт., 2020 г. [15]	Россия (Москва)	ФП+ХБП	110 или 150 мг 2 р/сут	96	503,7±419,3	466,4±496,9

*скорректирована относительно суточной дозы препарата
ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек

rs1045642 и *rs4148738* гена *ABCB1*), обуславливающих вариабельность концентрации дабигатрана и развитие геморрагических осложнений (большие, клинически значимые небольшие и малые кровотечения). Дозировки дабигатрана этексилата составляли 110 мг (n=44) или 150 мг (n=54) 2 р/сут. Средняя длительность наблюдения составляла 9,5 мес, возраст пациентов – 73,4±8,1 лет. Оценка типов кровотечений проводилась по критериям ISTH. За период наблюдения в выборке было зафиксировано 14 геморрагических осложнений у 14 пациентов. Результаты определения остаточной равновесной концентрации дабигатрана были скорректированы относительной суточной дозы лекарственного средства (mean±SD). По нашей просьбе авторы предоставили первичные данные по частоте геморрагий и результатам определения равновесной концентрации дабигатрана в соответствии с генотипами пациентов, что было использовано в мета-анализе.

В связи с некоторыми ограничениями при сборе данных для мета-анализа и малым количеством исследований было решено, во-первых, в качестве конечной точки безопасности использовать частоту развития любых кровотечений, во-вторых, в качестве групп сравнения взять носителей (опытная группа) и неносителей (контрольная группа) аллели *C rs2244613* (генотипы *AC+CC* и генотип *AA*, соответственно).

Для выявления ассоциации носительства аллели *C rs2244613* гена *CES1* и риска развития любых кровотечений в мета-анализ были включены работы, перечисленные в табл. 1.

По результатам четырех исследований [10, 13, 14, 16], включавших 1970 пациентов, носительство аллели *C rs2246613* статистически значимо ассоциировано со снижением риска развития любых кровотечений на фоне приема дабигатрана (ОР 0,732, 95%ДИ 0,629-0,851; p<0,001). Тест на гетерогенность не выявил статистически значимых различий между результатами исследований (Q=2,183; p=0,535) (рис. 2).

В мета-анализ по выявлению ассоциации между носительством аллели *C rs2244613* и уровнем Css_{min} дабигатрана были включены работы две работы D.A. Sychev и соавт. [14, 15], включающих 156 пациентов. Ввиду того, что дозировки препарата в обеих работах использовались разные, значения Css_{min} были нормализованы относительно дозы. Ассоциация вы-

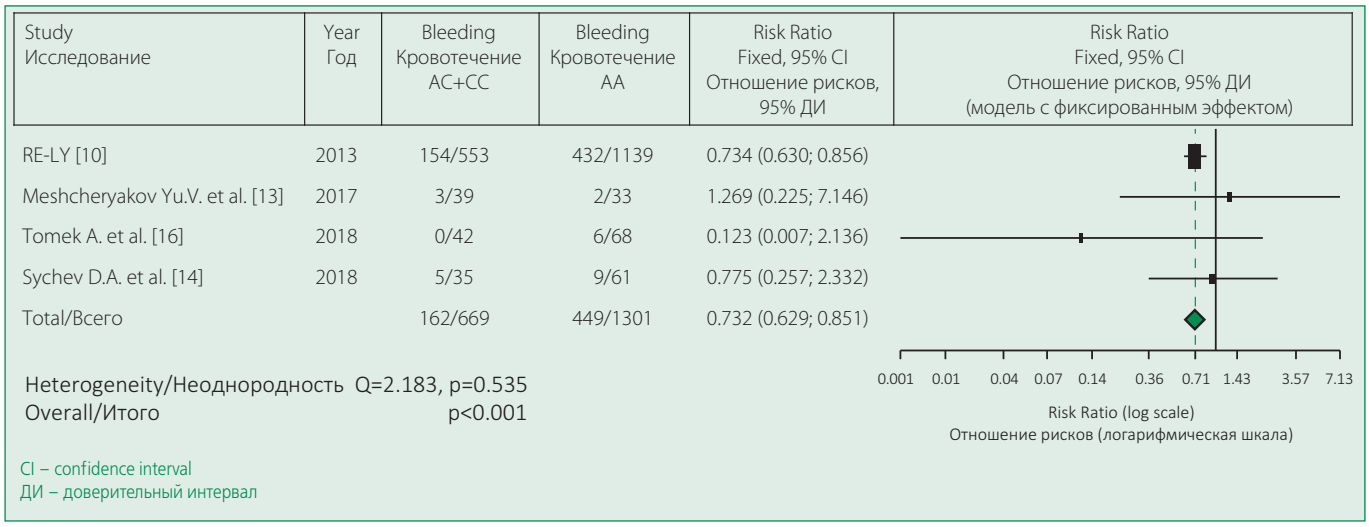

Figure 2. Forest plot comparing the risk of developing any bleeding between carriers and non-carriers of the *C* allele *rs2244613* of the *CES1* gene

Рисунок 2. Форест-график сравнения риска развития любых кровотечений между носителями и неносителями аллели *C rs2244613* гена *CES1*

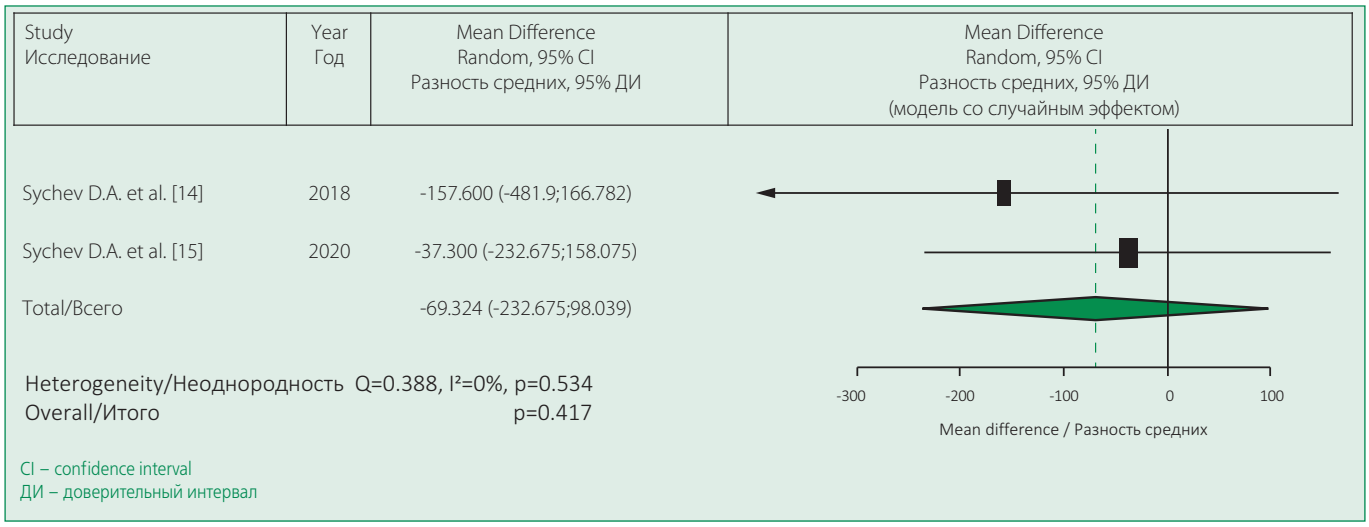

Figure 3. Forest plot comparing the levels of residual equilibrium concentration between carriers and non-carriers of the *C* allele *rs2244613* of the *CES1* gene

Рисунок 3. Форест-график сравнения уровней остаточных равновесных концентрацией между носителями и неносителями аллели *C rs2244613* гена *CES1*

являлась у носителей (генотипы *AC* и *CC*) и неносителей (генотип *AA*) аллели *C rs2244613*. Описание исследований представлены в табл. 2.

При сравнении уровней Css_{min} между пациентами, носителями и неносителями аллели *C rs2244613* гена *CES1*, отобранные работы включали 156 пациента. Проверка на гетерогенность не выявила статистически значимых различий между исследованиями (Q=0,388; I^2=0%, p=0,534). Мета-анализ показал, что уровень Css_{min} статистически незначимо ниже у носителей аллели *C rs2244613* (MD -69,324, 95%ДИ -236,687-98,039; p=0,417; рис. 3). Это может быть связано с малым размером выборки и числом самих исследований, включенных в мета-анализ. Скорее всего, для достижения достаточного уровня статистической значимости требуется увеличение выборки.

Заключение

По результатам мета-анализа по изучению влияния полиморфизма гена *CES1* на клинические исходы терапии дабигатраном было выявлено, что носители аллели *C rs2244613* имеют статистически значимо меньший риск развития кровотечений по сравнению с неносителями, однако статистически значимой ассоциации со снижением плазменной концентрации дабигатрана не обнаружено.

Эти результаты могут свидетельствовать о перспективе использования данного полиморфизма в качестве генетической детерминанты безопасности дабигатрана, например, при коррекции дозы препарата у пациентов с повышенным риском геморрагических осложнений.

Вместе с тем очевидно, что по сравнению с другими работами, включенными в мета-анализ, наибольший вес имело субисследование RE-LY [10]. Этот факт подчеркивает необходимость проведения дополнительных фармакогенетических исследований по дабигатрану с увеличением размера выборки и повышением их качества.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант №16-15-00227).

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Filatov A.G., Tarashvili E.G. Atrial fibrillation epidemiology and social significance. Annals of Arrhythmology. 2012;9(2):5-13 (In Russ.) [Филатов А.Г, Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. Анналы Аритмологии. 2012;9(2):5-13].
2. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013;15(5):625-51. DOI:10.1093/europace/eut083.
3. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
4. Stangier J., Eriksson B.I., Dahl O.E., et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. J Clin Pharmacol. 2005;45(5):555-63. DOI: 10.1177/0091270005274550.
5. Shi J., Wang X., Nguyen J.H., 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.
6. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol. 2014;63(4):321-8. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.104.
7. Van Ryn J., Stangier J., Haertter S., et al. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010;103(6):116-27. DOI:10.1160/TH09-11-0758.
8. Duffull S.B., Wright D.F., Al-Sallami H.S., et al. Dabigatran: rational dose individualisation and monitoring guidance is needed. N Z Med J. 2012;125(1357):148-54.
9. Ten Cate H. Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? Thromb Haemost. 2012; 107(5):803-5. DOI:10.1160/TH12-03-0130.
10. Pare G., Eriksson N., Lehr T., et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. Circulation. 2013;127(13):1404-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233.
11. 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.
12. Chin P.K., Wright D.F., Zhang M., et al. Correlation between trough plasma dabigatran concentrations and estimates of glomerular filtration rate based on creatinine and cystatin C. Drugs R D. 2014;14(2):113-23. DOI:10.1007/s40268-014-0045-9.
13. Meshcheryakov Yu.V., Chertovskikh Y.V., Sychev D.A. The pharmacogenetics of the new oral anticoagulant dabigatran - the role of *rs2244613 CES1* polymorphism in the adverse reactions development. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2017;2:18-9 (In Russ.) [Мещеряков Ю.В., Чертовских Я.В., Сычев Д.А. Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана - роль полиморфизма *rs2244613 CES1* в развитии нежелательных побочных реакций. Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2017;2:18-9].
14. Sychev D.A., Levanov A.N., Shelekhova T.V., et al. The impact of *ABCB1* (*rs1045642* and *rs4148738*) and *CES1* (*rs2244613*) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. Pharmgenomics Pers Med. 2018;11:127-37. DOI:10.2147/PGPM.S169277.
15. Sychev D., Skripka A., Ryzhikova K., et al. Effect of *CES1* and *ABCB1* genotypes on trough concentration of dabigatran etexilate and bleeding complications in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. Drug Metab Pers Ther. 2020;35(1):/j/dmdi.2020.35.issue-1/dmpt-2019-0029/dmpt-2019-0029.xml. DOI:10.1515/dmpt-2019-0029.
16. Tomek A., Jansky P., Olserova A., et al. The correlation of through plasmatic concentration of dabigatran and *CES1* genotype with major bleeding in stroke patients. Stroke. 2018;49:ATMP110.

About the Authors:
Sherzod P. Abdullaev *– Junior Researcher, Department of Molecular Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*
Karin B. Mirzaev *– MD, PhD, Senior Researcher, Head of Department of Personalized Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*
Pavel O. Bochkov *– PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Personalized Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*
Igor N. Sychev *– MD, PhD, Assistant, Chair of General and Clinical Pharmacology, RUDN University*
Dmitriy A. Sychev *– MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*

Сведения об авторах:
Абдуллаев Шерзод Пардабоевич *– м.н.с., отдел молекулярной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины, РМАНПО*
Мирзаев Карин Бадавиевич *– к.м.н., с.н.с., зав. отделом персонализированной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины, РМАНПО*
Бочков Павел Олегович *– к.б.н., с.н.с., отдел персонализированной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины, РМАНПО*
Сычев Игорь Николаевич *– к.м.н., ассистент, кафедра общей и клинической фармакологии, Российский университет дружбы народов*
Сычев Дмитрий Алексеевич *– д.м.н, профессор, чл.корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор, РМАНПО*