

Фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана

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

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

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

³ Казанский федеральный университет, Казань, Россия

Дабигатрана этексилат – оральный обратимый прямой ингибитор тромбина, который быстро всасывается и превращается в его активную форму – дабигатран. Дабигатран, обладая предсказуемым фармакокинетическим профилем, лишен недостатков, свойственных антагонистам витамина К, но фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана вариабельна, и это может влиять на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. К настоящему времени показано, что фермент *CES1* и Р-гликопротеин, кодируемые генами *CES1* и *ABCB1*, оказывают большое влияние на фармакокинетику дабигатрана этексилата. В метаболизме активного дабигатрана участвуют ферменты глюкуронизации *UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*, кодируемые соответствующими генами (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*). Носительство однонуклеотидных вариантов (ОНВ) этих генов может влиять на эффективность и безопасность применения дабигатрана этексилата. Целью данного обзора является анализ ассоциативных исследований ОНВ генов *CES1* и *ABCB1*, а также поиск новых генов-кандидатов, отражающих эффективность и безопасность применения дабигатрана.

Материалы и методы. Нами проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках за последнее десятилетие в базах данных eLibrary, PubMed, Web of Science, OMIM, с использованием ключевых слов: «дабигатран этексилат», «дабигатран», «фармакокинетика», «фармакогенетика», «эффективность», «безопасность». В обзоре подробно рассмотрены фармакокинетика дабигатрана этексилата, фармакогенетические особенности метаболизма данного препарата, а также гипотеза о влиянии генов семейства UGT на метаболизм активного дабигатрана. К настоящему времени идентифицировано более 2000 ОНВ генов *CES1* и *ABCB1*, но их потенциальное влияние на фармакокинетику дабигатрана этексилата и его активного метаболита (дабигатрана) в реальной клинической практике нуждается в дальнейшем исследовании. Роль ОНВ генов, кодирующих ферменты глюкуронизации дабигатрана (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*), в его эффективности и безопасности изучена недостаточно, однако ген *UGT2B15* может являться потенциальным геном-кандидатом для исследования безопасности применения препарата.

Ключевые слова: дабигатрана этексилат, дабигатран, фармакокинетика, фармакогенетика, эффективность, безопасность, *CES1*, *ABCB1*, *UGT2B15*.

Для цитирования: Савинова А.В., Добродеева В.С., Петрова М.М., Насырова Р.Ф., Шнайдер Н.А. Фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):146-152. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-04.

Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Dabigatran

Savinova A.V.¹, Dobrodeeva V.S.¹, Petrova M.M.², Nasyrova R.F.^{1,3}, Shnayder N.A.^{1,2*}

¹ Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

² Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

³ Kazan Federal University, Kazan, Russia

Dabigatran etexilate is a prodrug of dabigatran, a oral direct inhibitor of thrombin. Pharmacokinetics of dabigatran etexilate doesn't have the disadvantages of vitamin K antagonists. However, pharmacokinetics and pharmacogenetics of dabigatran are variable. This can affect both effectiveness and safety of anticoagulant therapy. It is considered that *CES1* enzyme and P-glycoprotein (*CES1* and *ABCB1* genes accordingly) play important role in pharmacokinetics of dabigatran etexilate. UDP-glucuronosyltransferase enzymes *UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7* (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7* genes accordingly) take part in the metabolism of active dabigatran. Presence of these gene's single-nucleotide variants (SNV) can affect effectiveness and safety of dabigatran etexilate usage. The goal of this review is analysis of associated researches of SNV genes *CES1* and *ABCB1* and search for new candidate genes that reveal effectiveness and safety of dabigatran etexilate usage. Materials and methods. The search for full-text publications in Russian and English languages containing key words "dabigatran etexilate", "dabigatran", "pharmacokinetics", "effectiveness", "safety" was carried out amongst literature of the past twenty years with the use of eLibrary, PubMed, Web of Science, OMIM data bases. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of dabigatran etexilate are considered in this review. The hypothesis about UDP-glucuronosyltransferase enzymes influence on dabigatran metabolism was examined. Nowadays more than 2000 SNV *CES1* and *ABCB1* genes are identified, but their potential influence on pharmacokinetics of dabigatran etexilate and its active metabolite (dabigatran) in clinical practice needs to be further researched. Role of SNV UDP-glucuronosyltransferase genes (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*) in dabigatran's effectiveness and safety is not explored enough. However, *UGT2B15* gene can be a potential candidate gene for research on safety of this drug.

Key words: dabigatran etexilate, dabigatran, pharmacokinetics, effectiveness, safety, *CES1*, *ABCB1*, *UGT2B15*.

For citation: Savinova A.V., Dobrodeeva V.S., Petrova M.M., Nasyrova R.F., Shnayder N.A. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Dabigatran. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):146-152. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-04.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): naschnaider@yandex.ru

Received/Поступила: 28.06.2020

Accepted/Принята в печать: 13.08.2020

Введение

Тромбоэмболические осложнения, в частности, ишемический инсульт и системные эмболии являются серьезными осложнениями фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с клапанной патологией сердца [1]. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) может служить причиной летального исхода в течение первых 14 дней после перенесенного инсульта в 25-50% случаев [2]. В отсутствии профилактических мер венозные тромбоэмболические осложнения при артропластике нижних конечностей, включающие тромбоз глубоких вен и ТЭЛА, до широкого применения антикоагулянтной терапии в клинической практике достигали 15-30% случаев. Однако с расширением арсенала антикоагулянтов в 2001 г. произошло снижение этих показателей до 1-2% [3], а в последние годы – до 0,7-1,7% случаев [4].

Для профилактики тромбоэмболических осложнений пациентам групп риска необходим длительный прием антикоагулянтов [5]. Лекарственными средствами (ЛС) для профилактики возникновения тромбоэмболических осложнений длительное время являлись антагонисты витамина К (варфарин, аценокумарол, фениндион) и непрямые ингибиторы тромбина (гепарины) [6,7]. Но, несмотря на свою эффективность, терапия кумаринами имеет ряд значимых ограничений: для ЛС данной группы характерно отсроченное во времени терапевтическое действие (через 36-72 ч от начала приема, с развитием максимального эффекта на 5-7 день от начала применения) [8]. Также существует необходимость проведения регулярного терапевтического лекарственного мониторинга с контролем показателя международного нормализованного отношения (МНО) на безопасном уровне в пределах 2-3, что влечет за собой дополнительные экономические нагрузки на систему здравоохранения [9]. Существенным недостатком данной группы ЛС является необратимость действия препарата в случае передозировки [10]. Отклонение МНО от допустимых пределов как в меньшую, так и в большую сторону является прогностически неблагоприятным показателем, так как в одном случае не будет достигнут терапевтический эффект антикоагулянтной терапии, а в обратном случае – возрастет риск геморрагических осложнений [11]. Соблюдение данного баланса в клинической практике является сложной задачей, так как, помимо коморбидности патологий у пациентов, в эффективность и безопасность препаратов весомый вклад вносят индивидуальные, генетически обусловленные особенности ферментных систем индивидуума, участвующих в метаболизме ЛС [12].

Альтернативой антагонистам витамина К выступили ЛС из группы пероральных антикоагулянтов прямого действия, у которых нет ограничений, свойственных

варфарину [13]. К данной группе относятся дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан. Дабигатран, обладая предсказуемым фармакокинетическим профилем, лишен недостатков антагонистов витамина К, однако при использовании дабигатрана в клинической практике необходимо учитывать фармакогенетические особенности индивидуума, способные повлиять на эффективность и безопасность его применения.

Дабигатрана этексилат быстро всасывается и превращается в его активную форму – дабигатран, который является мощным конкурентным обратимым ингибитором тромбина, подавляющим как активность тромбина, так и его выработку [14]. Препарат одобрен U.S. Food and Drug Administration в 2010 г. как средство для минимизации риска развития ишемического инсульта у пациентов с клапанной патологией сердца [15], а в 2014 г. – как средство для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА [16], в том числе, после ортопедических операций по протезированию суставов (с 2015 г.) [17].

Механизм действия

Дабигатран – первый антикоагулянт для орального применения, обладающий прямым, обратимым ингибирующим действием на тромбин [18,19]. Тромбин является катализатором превращений V, VIII и XI факторов в каскаде свертывания крови, а также катализирует превращение фибриногена в фибрин и XIII фактора в XIIIa фактор, способствующий стабилизации фибрина [20]. Тромбин активирует GPCR-рецепторы, что ведет к конформационным изменениям тромбоцитов и способствует их агрегации, а это приводит к высвобождению еще большего количества факторов свертывания и образованию большего количества тромбина [21]. Дабигатран, в свою очередь, обратимо связывается с активным центром молекулы тромбина, предотвращая опосредованную тромбином активацию факторов свертывания. Важная особенность дабигатрана заключается в том, что он может инактивировать тромбин, даже если он находится в связанном состоянии с фибрином [22].

Лекарственные формы

Препарат выпускается в капсулах для перорального приема по 75, 110 и 150 мг.

Фармакокинетика

После попадания в организм человека дабигатрана этексилат, будучи неактивным предшественником (пролекарством), быстро превращается в активный метаболит – дабигатран. Максимальная концентрация (C_{max}) дабигатрана в плазме и, соответственно, антикоагулянтного действия отмечается уже через 0,5-2 ч

после приема препарата внутрь [23]. Период полувыведения ($T_{1/2}$) дабигатрана при однократном приеме составляет 11 ч, однако при регулярном приеме увеличивается до 12-14 ч, что позволяет назначать дабигатран этексилат 2 р/сут. Прием пищи не влияет на всасывание препарата в желудочно-кишечном тракте и достижение им максимальной концентрации в крови [24]. Всасывание препарата может уменьшаться под действием ингибиторов Na^+/K^+ -АТФазы (омепразол и другие ингибиторы протонной помпы), однако в клинических исследованиях одновременное применение с ингибиторами протонной помпы не снижало эффективности дабигатрана. Примерно треть циркулирующего в крови дабигатрана связывается с белками. Препарат в неизмененном виде выводится из организма: 85% – почками, 15% – с желчью [25,26], поэтому дабигатран этексилат не разрешен к применению при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) концентрации дабигатрана в плазме крови до и после приема дозы были в среднем, соответственно, в 2,29 раза и 1,81 раза выше по сравнению с пациентами без нарушения функции почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин) [27].

У лиц пожилого возраста концентрация дабигатрана выше, чем у молодых лиц, в 1,4-1,6 раза (на 4-60%), а C_{max} – более чем в 1,25 раза (на 25%), это объясняется возрастным снижением клиренса креатинина. У мужчин пожилого возраста (старше 65 лет) C_{max} примерно в 2 раза выше, чем у мужчин молодого возраста (18-40 лет), а у женщин пожилого возраста – в 1,6 раза выше, чем у женщин молодого возраста. В исследовании у пациентов с ФП подтверждено влияние возраста на концентрацию дабигатрана в крови: исходные концентрации дабигатрана у пациентов в возрасте старше 75 лет были на 31% выше, а у пациентов моложе 65 лет – примерно на 22% ниже, чем у пациентов в возрасте 65-75 лет [28].

Важным является тот факт, что дабигатрана этексилат не метаболизируется изоферментами цитохрома P450 печени и не меняет их активность. Ключевую роль в метаболизме данного препарата играют печеночная эстераза CES1, кодируемая геном *CES1*, а также Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1* [29].

Ферменты CES1 и CES2 являются карбоксилэстеразами печени человека, которые гидролизуют различные ксенобиотики и эндогенные субстраты с помощью сложноэфирных или амидных связей. Эти ферменты играют важную роль в метаболизме ЛС и детоксикации токсичных химических веществ. Дабигатрана этексилат является пролекарством, которое быстро превращается эстеразами, в частности, эстеразой печени CES1, в активный дабигатран [30]. Также CES1 усиливает гидролиз

сложных эфиров холестерина в пенистых клетках, благодаря чему снижается уровень холестерина в плазме крови [31]. Оба фермента синтезируются в печени, однако большая часть гидролитической активности печени выполняется CES1. Превращение дабигатрана из дабигатрана этексилата также в большей степени зависит от активности CES1, нежели от активности CES2, что, таким образом, позволяет рассматривать CES1 как ключевое звено биотрансформации дабигатрана этексилата [32].

Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1* (*MDR1*), является АТФ-зависимым транспортером, который участвует в переносе молекул-субстратов через мембраны экспрессирующих клеток и компонентов (вне зависимости от градиента концентрации) [33].

Семейство белков ABC представляет собой большую группу транспортеров. Они кодируются примерно 49 генами, которые, в свою очередь, объединены в семь подсемейств (ABCA-ABCG) на основании сходства нуклеотидных последовательностей [34]. Р-гликопротеин широко представлен в тканях человеческого организма и играет ведущую роль в фармакокинетике множества ЛС, в частности, дабигатрана этексилата, который является субстратом для данного транспортера [18]. Кроме того, Р-гликопротеин отвечает за снижение накопления ЛС в клетках с множественной лекарственной устойчивостью, его влияние связывают с развитием устойчивости клеток к противоопухолевым препаратам [35].

Помимо CES1 и *ABCB1*, влияющих на биотрансформацию дабигатрана этексилата и эффективность активного дабигатрана, в его метаболизме (элиминации) участвуют также ферменты глюкуронизации UGT2B15, UGT1A9, UGT2B7. Их активность отражает безопасность применения дабигатрана [36]. Ферменты глюкуронизации имеют большое значение в конъюгации и последующей ликвидации потенциально токсичных ксенобиотиков и эндогенных соединений. Они активны в отношении нескольких классов ксенобиотических субстратов, включая простые фенольные соединения, гидроксированные кумарины, флавоноиды, антрахиноны и некоторые ЛС и их гидроксированные метаболиты. Кроме того, эти ферменты также катализируют глюкуронизацию эндогенных эстрогенов и андрогенов. Основным и представляющим наибольший интерес ферментом, участвующим в элиминации дабигатрана, является UGT2B15.

При назначении дабигатрана этексилата важно учитывать лекарственное взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются с помощью UGT2B15 – конкурентно взаимодействуя с ферментом, они могут замедлить метаболизм дабигатрана. Препаратами, которые метаболизируются с помощью UGT2B15, являются: ацетаминофен, лоратадин, лоразепам, окса-

зепам, морфин, вальпроевая кислота и другие ЛС [37]. Таким образом, концентрация дабигатрана будет увеличиваться, повышая риск развития нежелательных реакций. Данное конкурентное взаимодействие рассмотрено J.Y. Chung и соавт. для дабигатрана и лоразепама [38].

Необходимо также учитывать лекарственное взаимодействие при назначении дабигатрана этексилата с ингибиторами Р-гликопротеина (верапамил, амиодарон, карведиллол, хинидин, спиронолактон, нитроглицерин, пропafenон, atorvastatin, clarithromycin, эритромицин, фторхинолоны, кетоконазол, интраконазол, циклоспорин, флуоксетин, пароксетин, пентазоцин, ритонавир, лопинавир, грейпфрутовый сок и другие), поскольку это приводит к снижению его эффективности, усилению всасывания ЛС, угнетению их выведения и усилению проникновения через барьеры. В итоге это приводит к повышению концентрации ЛС-субстратов Р-гликопротеина в крови и тканях и повышает риск развития нежелательных реакций. M. Bernier и соавт. выявили развитие кровотечений у 30,4% пациентов, принимающих ингибиторы Р-гликопротеина совместно с дабигатраном [39]. Прием дабигатрана этексилата с однократной пероральной дозой 600 мг амиодарона увеличивает экспозицию дабигатрана на 50%, а после прекращения приема амиодарона из-за его длительного периода полураспада потенциальное

взаимодействие сохраняется в течение нескольких недель [40].

Напротив, ЛС, являющиеся индукторами Р-гликопротеина (рифампицин, морфин, дексаметазон, ретиноиды, зверобой, барбитураты, никотин, дифенин, изониазид, карбамазепин, кофеин, диазепам, диметрол, трициклические антидепрессанты, фенитоин, этанол), при одномоментном применении с дабигатраном приводят к угнетению всасывания дабигатрана, усилению его выведения и угнетению проникновения через барьеры. Это приводит к снижению концентрации ЛС-субстрата Р-гликопротеина и уменьшению его эффективности. Также важно учитывать, что одномоментное применение субстратов и ингибиторов Р-гликопротеина увеличивает риск развития врожденных аномалий у плода [41].

Фармакогенетика

К настоящему времени показано, что гены *CES1* и *ABCB1* оказывают важное влияние на метаболизм дабигатрана этексилата, а однонуклеотидные варианты (ОНВ) в этих двух локусах, вероятно, играют ключевую роль. В мире проведено множество исследований, целью которых является выяснение, может ли поиск ОНВ в генах *ABCB1* и *CES1* объяснить часть межиндивидуальной изменчивости концентраций активного метаболита дабигатрана в крови у людей (табл. 1), а

Table 1. Key genes and their single nucleotide variants affecting the pharmacokinetics of dabigatran

Таблица 1. Ключевые гены и их однонуклеотидные варианты, влияющие на фармакокинетику дабигатрана

Ген	Локус	ОНВ	Генотип	Фенотип	Источник
<i>CES1</i>	16q12.2	rs2244613	GG	Сниженный, но не отсутствующий риск кровотечений при лечении дабигатраном по сравнению с пациентами с генотипом TT	[42,44]
			GT	Сниженный, но не отсутствующий риск кровотечений при лечении дабигатраном по сравнению с пациентами с генотипом TT	
			TT	Пациенты с генотипом TT и ФП могут иметь повышенный риск кровотечения при лечении дабигатраном по сравнению с пациентами с генотипом GT или GG	
		rs192935	AA	Пациенты с генотипом AA и ФП могут иметь повышенные концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипом GG	[29]
			AG	Пациенты с генотипом AG и ФП могут иметь повышенные концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипом GG	
			GG	Пациенты с генотипом GG и ФП могут иметь более низкие концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипами AA и AG	
<i>ABCB1</i>	7q21.12	rs4148738	CC	Пациенты с генотипом CC могут иметь повышенные концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипами CT и TT	[29,45]
			CT	Пациенты с генотипом CT могут иметь более низкие концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипом CC	
			TT	Пациенты с генотипом TT могут иметь более низкие концентрации дабигатрана в плазме по сравнению с пациентами с генотипом CC	
<i>UGT2B15</i>	4q13.2	rs1902023	AA	Генотип AA ассоциирован со сниженным клиренсом ЛС, соответственно, с более высокими концентрациями в крови. Большой риск развития нежелательных реакций	[38,46,47]
ОНВ – однонуклеотидные варианты, ФП – фибрилляция предсердий, ЛС – лекарственное средство					

ген *UGT2B15* может являться потенциальным геном-кандидатом для исследования безопасности применения дабигатрана.

G. Paré и соавт. исследовали ОНВ гена *CES1* для оценки межиндивидуального профиля эффективности и безопасности дабигатрана. Проведен полногеномный анализ ассоциаций дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) 2944 участников в рамках крупного исследования RE-LY (рандомизированной оценки антикоагулянтной терапии). В результате выяснилось, что носительство минорной аллели G гена *CES1* (rs2244613) встретилось у 32,8% пациентов и было связано с минимальными концентрациями дабигатрана в крови и, соответственно, с более низким риском кровотечения ($p < 9 \times 10^{-8}$) [42].

C. Dimatteo и соавт. проанализировали ДНК 92 пациентов с ФП, принимающих дабигатрана этексилат, в результате чего было выявлено, что ни один клинический показатель, равно как и генотип, не были связаны со значительной разницей в пиковых концентрациях дабигатрана в плазме крови. Помимо клиренса креатинина и пола, была обнаружена ассоциация с ОНВ rs8192935 гена *CES1* с меньшей концентрацией дабигатрана в плазме крови ($p = 0,023$). Показано, что носители аллели T демонстрировали значительно более низкие концентрации дабигатрана в плазме крови, чем носители гомозиготного генотипа CC, что снижает риск геморрагических осложнений. В целом средняя концентрация уровня дабигатрана в плазме была выше у пациентов с генотипом CC (86,3 нг/дл), чем у пациентов – носителей аллели T (62,1 нг/дл). В то же время не было обнаружено значительного влияния ОНВ rs4148738 гена *ABCB1* на концентрацию дабигатрана в крови [43].

Gouin-Thibault I. и соавт. было оценено влияние кларитромицина на фармакокинетику дабигатрана. Шестьдесят здоровых добровольцев мужского пола, отобранных по генотипу *ABCB1* (20 гомозиготных носителя ОНВ, 20 гетерозиготных и 20 гомозиготных носителей аллели дикого типа для гаплотипа 2677-3435), были включены в это исследование. По результатам исследования AUC (Area Under the Curve – площадь под кривой) составила 77% для дабигатрана. Генотип *ABCB1*, по мнению авторов, не оказывал значительного влияния на фармакокинетику дабигатрана: отношения AUC между носителями ОНВ и носителями аллели дикого типа составляли 1,27 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,84-1,92). Введение кларитромицина привело к двукратному увеличению AUC для дабигатрана, независимо от генотипа *ABCB1*, и составляло 2,0 (95% ДИ 1,15-3,60) [34].

Целью исследования J. Shi и соавт. было изучение влияния ОНВ гена *CES1* и пола пациентов на эффективность дабигатрана с использованием нескольких

подходов in vitro. Так, 104 биопсийных образца, полученных из печени пациентов различного расового происхождения, были исследованы на носительство трех ОНВ гена *CES1*, а именно – rs2244613, rs8192935 и rs71647871 (или *G428A*, также упоминаемый как *G143E*, который является вариантом *CES1* со сниженной ферментативной активностью). Исследование показало, что *G143E* является вариантом со сниженным метаболизмом для дабигатрана. Кроме того, активность фермента *CES1* была значительно выше в образцах женской печени, чем мужской. Данные, полученные авторами, свидетельствуют о том, что изученные ОНВ гена *CES1* и пол пациентов являются важными факторами риска, способствующими изменчивости фармакокинетики дабигатрана этексилата у людей. Персонализированный подход к лечению дабигатрана этексилатом должен быть основан на выявлении специфических для пациента генетических изменений в гене *CES1*. Такой подход может потенциально повысить эффективность и безопасность фармакотерапии этим препаратом [32].

Д.А. Сычевым и соавт. изучена частота носительства ОНВ гена *CES1* (rs2244613) среди представителей двенадцати этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации. В исследовании приняли участие 1630 здоровых добровольцев. Сравнение полученных результатов проведено с данными широкомасштабного исследования RE-LY по ассоциации носительства маркера rs2244613 с концентрацией дабигатрана и риском развития кровотечений. Авторы предположили, что у пациентов из числа этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации, принимающих дабигатрана этексилат, риск развития кровотечений может быть более низкий [44].

В другом российском исследовании авторы изучали влияние ОНВ генов *CES1* и *ABCB1* на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава. При обследовании когорты пациентов, получающих дабигатрана этексилат для профилактики вторичных тромбоэмболических осложнений в период эндопротезирования крупных суставов, подтверждено, что носительство ОНВ C3435T *ABCB1* и rs2244613 *CES1* может играть важную роль в изменении концентрации дабигатрана, однако данных за влияние ОНВ rs4148738 гена *ABCB1* на пиковую концентрацию дабигатрана не получено [45].

Активность ферментов глюкуронизации зависит от ОНВ кодирующих их генов. К настоящему времени нами не найдено работ, в которых были бы представлены исследования ассоциации носительства ОНВ генов семейства *UGT* и метаболизма дабигатрана у человека, но мы можем предположить, что это может менять его концентрацию в плазме крови пациентов.

В основе данной гипотезы лежат ранее проведенные исследования ассоциаций носительства ОНВ гена *UGT2B15* и концентрации ЛС, метаболизирующихся сходным с дабигатраном путем. Х. Не и соавт. обнаружили, что носительство аллели А ОНВ rs1902023 гена *UGT2B15* ассоциировано со снижением клиренса оксазепамы, то есть, у пациентов-носителей данной аллели глюкуронизация ксенобиотиков происходит медленнее, а концентрация ЛС в плазме крови повышается, увеличивая тем самым риск развития нежелательных реакций [46]. Аналогичное изменение глюкуронизации ЛС у носителей данного ОНВ показано для других препаратов, метаболизирующихся сходным путем – лоразепамы [38], ацетаминофена [47], тамоксифена [48], вальпроевой кислоты [49].

В исследовании фармакокинетики сипоглитазара F. Stringer и соавт. было показано, что пациенты, гомозиготные по ОНВ *2 (rs1902023 G>T), имели значительно более высокие концентрации ЛС в крови по сравнению с пациентами, носителями генотипов *UGT2B15**1/*2 или *UGT2B15**1/*1 [50].

Носительство ОНВ rs1902023 (*UGT2B15**2) гена *UGT2B15* ассоциировано с замедлением глюкуронизации и является важным предиктором межличностной вариабельности в клиренсе ЛС. Следовательно, этот ОНВ может оказывать существенное влияние на метаболизм ЛС, являющихся субстратами *UGT2B15*, в частности, дабигатрана.

References / Литература

1. Heit J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(8):1611-7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01415.x.
2. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009; 8(4):355-69. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
3. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A., et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e278S. DOI:10.1378/chest.11-2404.
4. Pedersen A.B., Mehnert F., Sorensen H.T., et al. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement. *Bone Joint J.* 2014;96:479-480S. DOI:10.1302/0301-620X.96B4.33209.
5. Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2):44-88. DOI:10.1378/chest.11-2292.
6. Ezekowitz M.D., Bridgers S.L., James K.E., et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(20):1406-12. DOI:10.1056/NEJM199211123272002.
7. Simonneau G., Sors H., Charbonnier B., et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire.* *N Engl J Med.* 1997;337(10):663-9. DOI:10.1056/NEJM199709043371002.
8. Holford N.H. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(6):483-504. DOI:10.2165/00003088-198611060-00005.
9. Shendre A., Parmar G.M., Dillon C., et al. Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage. *Pharmacotherapy.* 2018;38(6):588-96. DOI:10.1002/phar.2089.
10. Shatzel J.J., Daugherty M.M., Prasad V., DeLoughery T.G. Reversal of warfarin era thinking. *J Intern Med.* 2018;283(4):408-10. DOI:10.1111/joim.12697.
11. Barnes G.D. Predicting the Quality of Warfarin Therapy: Reframing the Question. *Thromb Haemost.* 2019;119(4):509-11. DOI:10.1055/s-0039-1681060.
12. Wu A.H. Pharmacogenomic-guided dosing for warfarin: too little too late? *Per Med.* 2018;15(2):71-3. DOI:10.2217/pme-2017-0080.

Закключение

Проведенные исследования, посвященные фармакокинетики и фармакогенетике дабигатрана, свидетельствуют о том, что при назначении антикоагулянтной терапии необходимо учитывать межличностную вариабельность эффективности и безопасности дабигатрана этексилата и его активного метаболита (дабигатрана) в крови, а также межлекарственное взаимодействие.

К настоящему времени идентифицировано более 2000 ОНВ генов *CES1* и *ABCB1*, но их потенциальное влияние на фармакокинетику дабигатрана этексилата в реальной клинической практике нуждается в дальнейшем исследовании. Роль генов, кодирующих ферменты глюкуронизации дабигатрана (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*), в его эффективности и безопасности изучена недостаточно, однако ген *UGT2B15*, кодирующий фермент *UGT2B15*, может являться потенциальным геном-кандидатом для исследования безопасности применения препарата.

Отношения и Деятельность: публикация статьи поддержана компанией Берингер Ингельхайм, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities: The publication of the article is supported by Boehringer Ingelheim, but it did not affect his own opinion of the authors.

13. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52. DOI:10.1056/NEJMoa0906598.
14. Stangier J., Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(1):9-16. DOI:10.1177/1076029609343004.
15. Drugs.com. FDA Approves Pradaxa [cited by Jun 15, 2020]. Available from: www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-prevent-stroke-atrial-fibrillation-2370.html.
16. Drugs.com. FDA Approves Pradaxa for deep venous thrombosis and pulmonary embolism [cited by Jun 15, 2020]. Available from: www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-prophylaxis-deep-venous-thrombosis-pulmonary-embolism-4030.html.
17. Drugs.com. FDA Approves Pradaxa for prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism after hip replacement surgery [cited by Jun 15, 2020]. Available from: www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-pradaxa-prophylaxis-deep-venous-thrombosis-pulmonary-embolism-after-hip-replacement-4304.html.
18. Stangier J., Rathgen K., Stähle H., et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(3):292-303. DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x.
19. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation.* 2011;123(13):1436-50. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004424.
20. Goldsack N.R., Chambers R.C., Dabbagh K., Laurent G.J. Thrombin. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30(6):641-6. DOI:10.1016/S1357-2725(98)00011-9.
21. Davie E.W., Kulman J.D. An overview of the structure and function of thrombin. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(1):3-15. DOI:10.1055/s-2006-939550.
22. Comin J., Kallmes D.F. Dabigatran (Pradaxa). *American Journal of Neuroradiology.* 2002;33(3):426-8. DOI:10.3174/ajnr.3000.
23. Gelsa P., Castiglioni L., Tenconi M., et al. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res.* 2018;135:60-79. DOI:10.1016/j.phrs.2018.07.016.
24. Comuth W.J., Henriksen L.O., van de Kerkhof D., et al. Comprehensive characteristics of the anticoagulant activity of dabigatran in relation to its plasma concentration. *Thromb Res.* 2018;164:32-39. DOI:10.1016/j.thromres.2018.02.141.
25. Antonijevic N.M., Zivkovic I.D., Jovanovic L.M., et al. Dabigatran - metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):622-35. DOI:10.2174/1389200218666170427113504.

26. Fawzy A.M., Lip G.Y.H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral anticoagulants used in atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(5):381-98. DOI:10.1080/17425255.2019.1604686.
27. Instructions for medical use of Pradaxa® 150 mg. Registration certificate LP-000872 dated 10/21/16 [cited 20.10.2020]. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=прадакса&m=tn> (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса® 150 мг. Регистрационное удостоверение: ЛП-000872 от 21.10.2016 [цитировано 20.10.2020]. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=прадакса&m=tn>].
28. Bouhajib M., Tayab Z. A Pharmacokinetic evaluation of Dabigatran etexilate, total dabigatran, and unconjugated Dabigatran following the administration of Dabigatran etexilate mesylate capsules in healthy male and female subjects. *Drug Res (Stuttg)*. 2020;70(1):33-40. DOI:10.1055/a-1025-0119.
29. 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.
30. Satoh T., Hosokawa M. Structure, function and regulation of carboxylesterases. *Chem Biol Interact*. 2006;162(3):195-211. DOI:10.1016/j.cbi.2006.07.001.
31. Ghosh S., Natarajan R. Cloning of the human cholesteryl ester hydrolase promoter: identification of functional peroxisomal proliferator-activated receptor responsive elements. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;284(4):1065-70. DOI:10.1006/bbrc.2001.5078.
32. 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.
33. Chen Z., Shi T., Zhang L., et al. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade. *Cancer Lett*. 2016;370(1):153-64. DOI:10.1016/j.canlet.2015.10.010.
34. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):273-283. DOI:10.1111/jth.13577.
35. Aszalos A. Drug-drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (ABCB1, MDR1) I. Preclinical aspects. *Drug Discov Today*. 2007;12(19-20):833-7. DOI:10.1016/j.drudis.2007.07.022.
36. Ebner T., Wagner K., Wiene W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological activity. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(9):1567-75. DOI:10.1124/dmd.110.033696.
37. UniProt. UDP-glucuronosyltransferase 2B15. UniProt Knowledgebase [cited by Jun 15, 2020]. Available from: www.uniprot.org/uniprot/P54855.
38. Chung J.Y., Cho J.Y., Yu K.S., et al. Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(6):486-494. DOI:10.1016/j.clpt.2005.02.006.
39. Bernier M., Lancrerot S.L., Rocher F., et al. Major bleeding events in octogenarians associated with drug interactions between dabigatran and P-gp inhibitors. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(11):806-11. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.11.002.
40. 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.
41. Daud A.N., Bergman J.E., Bakker M.K., et al. P-Glycoprotein-mediated drug interactions in pregnancy and changes in the risk of congenital anomalies: a case-reference study. *Drug Saf*. 2015;38(7):651-9. DOI:10.1007/s40264-015-0299-3.
42. Paré 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.127.2634.
43. 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.
44. Sychev D.A., Abdullaev S.P., Mirzaev K.B., et al. Genetic determinants of the safety of dabigatran (ces1 gene rs2244613 polymorphism) for the Russian population: a multi-ethnic analysis. *Journal Biomed*. 2019;1(1):78-94 (In Russ.) [Сычев Д.А., Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., и др. Генетические детерминанты безопасности применения прямого ингибитора тромбина среди этнических групп Российской Федерации. Биомедицина. 2019; (1):78-94]. DOI:10.33647/2074-5982-15-1-78-94.
45. Sychev D.A., Levanov A.N., Shelehova T.V., et al. Impact of abcb1 and ces1 genetic polymorphisms on trough steady-state dabigatran concentrations in patients after endoprosthesis of knee joint. *Atherothrombosis*. 2018;1(1):122-30 (In Russ.) [Сычев Д.А., Леванов А.Н., Шелехова Т.В., Шелехова Т.В., и др. Влияние полиморфизма генов abcb1 и ces1 на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава. Атеротромбоз. 2018;1(1):122-30]. DOI:10.21518/2307-1109-2018-1-122-130.
46. He X., Hesse L.M., Hazarika S., et al. Evidence for oxazepam as an in vivo probe of UGT2B15: oxazepam clearance is reduced by UGT2B15 D85Y polymorphism but unaffected by UGT2B17 deletion. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(5):721-30. DOI:10.1111/j.1365-2125.2009.03519.x.
47. Court M.H., Zhu Z., Masse G., et al. Race, gender, and genetic polymorphism contribute to variability in acetaminophen pharmacokinetics, metabolism, and protein-adduct concentrations in healthy African-American and European-American volunteers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;362(3):431-40. DOI:10.1124/jpet.117.242107.
48. Savel'yeva M.I., Urvantseva I.A., Ignatova A.K., et al. Pharmacogenetic features of the phase II biotransformation of tamoxifen: a systematic review. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2017;1(1):10-5 (In Russ.) [Савельева М.И., Урванцева И.А., Игнатова А.К., и др. Фармакогенетические особенности II фазы биотрансформации тамоксифена: систематический обзор. Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2017;1(1):10-5].
49. Ethell B.T., Anderson G.D., Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol*. 2003;65(9):1441-9. DOI:10.1016/S0006-2952(03)00076-5.
50. Stringer F., Ploeger B.A., DeJongh J., et al. Evaluation of the impact of UGT polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel PPAR agonist sipoglitazar. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(3):256-63. DOI:10.1177/0091270012447121.

About the Experts / Сведения об экспертах:

Савинова Алина Валерьевна [Alina V. Savinova]
eLibrary SPIN: 4202-7599. ORCID: 0000-0002-7036-5326
Добродеева Вера Сергеевна [Vera S. Dobrodeeva]
eLibrary SPIN: 3924-3369. ORCID: 0000-0002-1367-1669
Петрова Марина Михайловна [Marina M. Petrova]
eLibrary SPIN: 3531-2179. ORCID: 0000-0002-8493-0058

Насырова Регина Фаритовна [Regina F. Nasyrova]
eLibrary SPIN: 3799-0099. ORCID: 0000-0003-1874-9434
Шнайдер Наталья Алексеевна [Natalia A. Shnyder]
eLibrary SPIN: 6517-0279. ORCID: 0000-0002-2840-837X