

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья*

УДК 615.03

<https://doi.org/10.17021/2712-8164-2025-1-6-18>

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(фармацевтические науки)

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Александра Николаевна Романова, Бэла Исмаиловна Кантемирова,

Ольга Владимировна Комарова

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Антикоагулянтные препараты играют важную роль в снижении риска возникновения осложнений и смертности, которые связаны с возникновением тромботических событий. Для продолжительной пероральной терапии до недавнего времени использовали антагонисты витамина К, однако их применение имеет ряд ограничений. Это высокий процент геморрагических событий, высокая угроза взаимодействия с другими препаратами и пищей, а также необходимость постоянного мониторинга лабораторных показателей крови пациентов. Именно поэтому из-за больших ограничений применения данных препаратов сегодня неотъемлемой частью практического здравоохранения являются новые прямые пероральные антикоагулянты, такие как дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. В связи с их широким применением в кардиологии, хирургии, дерматологии, неврологии и многих других отраслях медицины для профилактики тромбообразования, а также с различиями в их фармакокинетике крайне важно изучить генетические детерминанты для возможности эффективного и безопасного назначения этих препаратов. Это поможет прогнозировать дозировку препаратов и использовать их в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Новые пероральные антикоагулянты обладают рядом преимуществ: меньшей вероятностью лекарственного взаимодействия и отсутствием необходимости постоянного мониторинга международного нормализованного отношения. Однако полиморфизмы генов (CYP2C9, ABCB1, CES1, VKORC1), отвечающих за метаболизм новых пероральных антикоагулянтов, могут повлиять на фармакокинетические особенности, что существенно отражается на эффективности и безопасности препаратов. В связи с этим необходима корректировка дозирования для достижения необходимого эффекта и уменьшения риска возникновения нежелательных эффектов. Целью данной работы стал обзор современных данных о влиянии генетического полиморфизма на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, а также рассмотрение перспектив персонализированного подхода в лечении пациентов. **Материалы и методы:** поиск статей проводили в базах данных Google Scholar, PubMed и Medline по ключевым терминам и их сочетаниям в названиях, аннотациях и ключевых словах: «фармакогенетика антикоагулянтов», «полиморфизм генов», «фармакогенетические исследования НПОАК», «дабигатран», «апиксабан», «варфарин», “pharmacogenetics of anticoagulants”, “gene polymorphisms”, “adverse effects of anticoagulant”, DOAC. Поиск и отбор источников литературы выполняли с сентября 2024 по декабрь 2024 г.

Ключевые слова: фармакогенетика, антикоагулянты, новые прямые пероральные антикоагулянты, полиморфизмы генов, метаболизм лекарственных средств, цитохром P-450

Для цитирования: Романова А. Н., Кантемирова Б. И., Комарова О. В. Полиморфизм генов: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2025. Т. 6, № 1. С. 6–18. <https://doi.org/10.17021/2712-8164-2025-1-6-18>.

**GENE POLYMORPHISMS: EFFICACY AND SAFETY
OF ANTICOAGULANT THERAPY****Alexandra N. Romanova, Bela I. Kantemirova, Olga V. Komarova**

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Anticoagulant drugs play an important role in reducing the risk of complications and mortality that are associated with thrombotic events. Vitamin K antagonists have been used for prolonged oral therapy until recently, but their use has a number of limitations. These are a high percentage of hemorrhagic events, a high threat of interaction with other drugs and food, as well as the need for continuous monitoring of laboratory parameters of patients. That is why, due to the great limitations of these drugs, new direct oral anticoagulants such as dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban are now an integral part of practical healthcare. Because of their widespread use in cardiology, surgery, dermatology, neurology and many other branches of medicine for the prevention of thrombosis, as well as their differences in pharmacokinetics, it is crucial to study the genetic determinants for the possibility of effective and safe prescribing of these drugs. This will help in predicting the dosage of the drugs and using them as monotherapy or in combination with other drugs. They have several advantages over traditional drugs: they have a lower likelihood of drug-drug interactions and no need for continuous monitoring. However, polymorphisms of genes (CYP2C9, ABCB1, CES1) responsible for the metabolism of anticoagulants can affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics, which significantly affects the efficacy and safety of drugs. In this regard, it is necessary to adjust dosing to achieve the necessary effect and reduce the risk of undesirable effects. The aim of this work is to review the current data on the influence of genetic polymorphism on the efficacy and safety of anticoagulant therapy, as well as to consider the prospects of personalized approach in the treatment of patients. **Materials and methods:** articles were searched in Google Scholar, PubMed and Medline databases by key terms and their combinations in titles, abstracts and keywords: "pharmacogenetics of anticoagulants", "gene polymorphisms", "pharmacogenetic studies of NPOAC", "dabigatran", "apixaban", "warfarin", "pharmacogenetics of anticoagulants", "gene polymorphisms", "adverse effects of anticoagulants", DOAC. The literature search and selection of literature sources was performed from September 2024 to December 2024.

Key words: pharmacogenetics, anticoagulants, new direct oral anticoagulants, gene polymorphisms, drug metabolism, cytochrome P-450

For citation: Romanova A. N., Kantemirova B. I., Komarova O. V. Gene polymorphism: effectiveness and safety of anticoagulant therapy. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2025: 6 (1): 6–18: <https://doi.org/10.17021/2712-8164-2025-1-6-18> (In Russ.)

Введение. В последние годы в связи с пандемией COVID-19 выросла частота тромботических событий, ассоциированных с коморбидными состояниями, лекарственными взаимодействиями препаратов, применяемых для лечения коронавирусной инфекции, с другими группами препаратов, формой течения заболевания, а также индивидуальными особенностями пациентов [1–3]. Помимо негенетических факторов и хронических сопутствующих заболеваний большое значение имеют генетические предикторы, предсказывающие ответ организма на применение лекарственных препаратов (рис. 1).

Клиническая межиндивидуальная изменчивость, отмечающаяся при применении препаратов и возникновении нежелательных реакций, обусловлена множеством факторов. Согласно результатам отечественных и иностранных исследований, носительство клинически значимых полиморфизмов в 30 % случаев определяет индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам [4–6]. Исключением является варфарин, для которого абсолютно доказанным фактом является необходимость определения дозы в зависимости от генетического полиморфизма белков ферментов и переносчиков [7, 8]. На изменчивость ответа к лекарственной терапии также существенно влияют клинически значимые лекарственные взаимодействия, дисфункции элиминирующих органов, возраст, пол, вес и эпигенетический импринтинг [9, 10]. Полиморфизм генов, отвечающих за метаболизм антикоагулянтов, может предполагать, как усиление антикоагулянтного эффекта, так и его отсутствие, что в каждом из случаев может повлечь за собой изменение клинической эффективности и / или возникновение нежелательных реакций [11]. Именно поэтому изучение полиморфизмов этих генов так необходимо в практическом здравоохранении. На рисунок 2 показаны клинически значимые однонуклеотидные варианты, влияющие на индивидуальный ответ пациента на антикоагуляционную терапию [12].

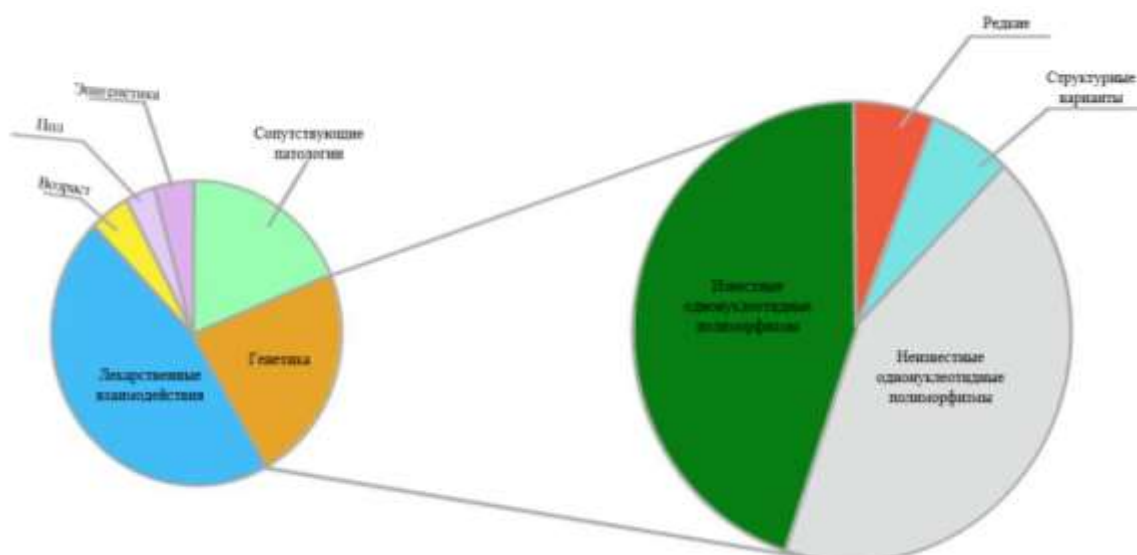


Рисунок 1. Факторы, оказывающие влияние на межиндивидуальную изменчивость эффективности препаратов и побочных реакций

Figure 1. Factors influencing interindividual variability in drug efficacy and adverse reactions

Тщательный клинический мониторинг за пациентами, которым требуется антикоагулянтная терапия, более строгое соблюдение существующих клинических рекомендаций и углубленное понимание межиндивидуальной вариабельности в ответе на лечение антикоагулянтами – все эти факторы имеют важное значение для эффективного и долгосрочного внедрения принципов прецизионной антикоагуляции (рис. 3) [12].



Рисунок 2. Фармакогенетические полиморфизмы, связанные с индивидуальным ответом на антикоагулянты

Figure 2. Pharmacogenetic polymorphisms associated with individual response to anticoagulants

Использование анализов, при котором наборы данных содержат геном, протеом, эпигеном и др., может помочь выявить новые биомаркеры для прогнозирования ответа организма на лекарственный препарат. Их имплементация в алгоритмы и клинические рекомендации позволит принимать во внимание индивидуальные различия и персонализировать терапию.

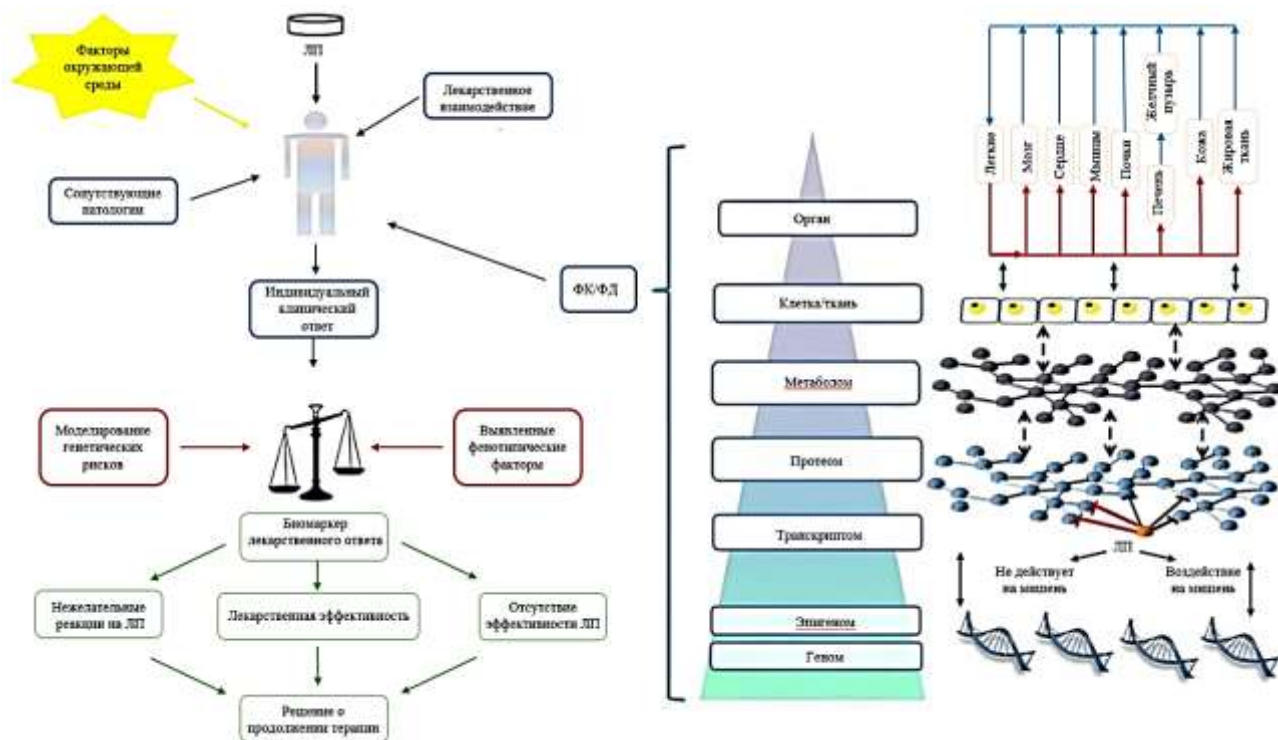


Рисунок 3. Системный подход к прецизионной медицине
Figure 3. A systems approach to precision medicine

Стратегии терапии, использующие фармакогенетическое тестирование, смогут включать в себя изменения в дозировании лекарственных препаратов, а также рекомендации по лекарственным препаратам с определенными терапевтическими свойствами [13].

Одним из широко применяемых антикоагулянтов для терапии тромбоэмболических событий является варфарин. Однако его узкий терапевтический индекс и индивидуальный подбор дозы осложняют достижение необходимого антикоагуляционного эффекта. Кроме того, применение варфарина может привести к высокому риску кровотечений [14, 15]. Многочисленные исследования показывают, что генетические полиморфизмы комплекса цитохрома P-450 (CYP2C9), субъединицы комплекса эпоксидредуктазы витамина K (VKORC1) непосредственно влияют на эффективность применения варфарина [16–18]. VKORC1 кодирует витамин K эпоксидредуктазу, которая участвует в синтезе факторов свертывания крови. Этот фермент катализирует превращение витамина K-эпоксида в активную форму витамина K, что является необходимым этапом для обеспечения антикоагуляционного эффекта варфарина [19]. Полиморфизмы этого гена, включая полиморфные маркеры G(–1639)A и C(–1639)T, связаны с уровнем чувствительности к варфарину. Носители определенных аллелей этого гена могут проявлять сверхчувствительность или резистентность к варфарину, что влияет на необходимую дозировку препарата [20].

Роль генетических полиморфизмов гена VKORC1 хорошо изучена и включена в алгоритмы дозирования варфарина для различных популяций [21–25]. Варфарин тормозит каскад свертывания крови в звене синтеза витамин K-зависимых факторов. В этом процессе фермент VKORC1, кодируемый геном VKORC1, является ключевым звеном, ограничивающим скорость экспрессии витамина K [26, 27].

По результатам исследования Maha Al Ammari et al., носительство полиморфизма rs9923231 влияет на экспрессию фермента VKORC1, что ведет к уменьшению активности люциферазы аллеля T на 44 % по сравнению с аллелем C. Таким образом, носительство аллеля rs9923231 VKORC1 может существенно влиять на чувствительность к варфарину, определяя дозировку для достижения терапевтических концентраций [14].

Этот полиморфизм является наиболее распространенным, клинически значимым вариантом, связанным с необходимостью индивидуального подбора дозы варфарина. Рекомендации Международного консорциума по фармакогенетике варфарина (IWPC) говорят о необходимости снижения недельной дозы варфарина для пациентов, которые являются носителями аллеля C, чтобы минимизировать риск возникновения осложнений, связанных с передозировкой [28].

На скорость метаболизма варфарина также влияют полиморфизмы в гене, который кодируется ферментом цитохром P-450 C9 (CYP2C9) [29]. В мета-анализах, проведенных в 2009 и 2012 гг., было изучено влияние полиморфизма генов на необходимость изменения дозировки варфарина [30, 31]. В исследование было включено 39 и 117 работ, соответственно, результаты которых продемонстрировали, что носительство аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у пациентов требует пониженной средней суточной дозы антикоагулянта. Впоследствии к таким выводам пришли и другие исследователи. Например, данные мета-анализа 2016 г. также показали необходимость снижения дозы варфарина у носителей полиморфных вариантов гена CYP2C9 [32].

Также было доказано, что в зависимости от этнической принадлежности влияние носительства генетического полиморфизма на необходимость коррекции дозы варфарина различается в значительной степени [33, 34]. В частности, было отмечено, что такие различия выявлены между представителями азиатской и европеоидной популяций [35]. Эти данные акцентируют внимание на необходимости учета этнических различий при интерпретации полученных сведений о полиморфизмах CYP2C9 и VKORC1 и индивидуализации к подходу в антикоагулянтной терапии [36].

Помимо этого, было описано более 60 аллелей гена CYP2C9. Среди этих аллелей связаны с пониженной активностью метаболизма CYP2C9*2, CYP2C9*5, CYP2C9*8, CYP2C9*11, тогда как аллели гена CYP2C9*3 и CYP2C9*6 ведут к синтезу белков с полной потерей функции [37, 38]. Данные полиморфизмы значительно понижают метаболизм лекарственного препарата, в связи с чем снижается необходимость в его стандартной дозировке. Полиморфизмы, которые влияют на экспрессию гена CYP2C9, также могут различаться в зависимости от этнической принадлежности. Например, у представителей европейских популяций в наибольшей степени распространены аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3, в то время как у представителей африканских этносов часто встречаются аллели CYP2C9*5, CYP2C9*6, CYP2C9*8, CYP2C9*11 [39].

Генетическим полиморфизмом гена CYP2C9 объясняется примерно 15 % случаев коррекции дозы варфарина, которая необходима для поддержания терапевтической концентрации препарата для каждого пациента [39]. Эти данные обращают внимание на значимость фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина, особенно это важно для многоэтнических популяций.

Дабигатрана этексилат является пролекарством, которое быстро метаболизируется в активный метаболит дабигатран при помощи ферментов – эстераз, таких как карбоксиэстераза 1 (CES1) и карбоксиэстераза 2 (CES2). Главную роль в данном процессе играет CES1, этот фермент катализирует превращение дабигатрана этексилат в его активный метаболит в печени, в то время как CES2 выполняет компенсаторную функцию в кишечнике в том случае, если активность CES1 подавлена [40]. Дабигатрана этексилат, в отличие от своего активного метаболита, является субстратом для Р-гликопротеина (P-gr), кодирующимся геном ABCB1. Вещества, ингибирующие активность Р-gr, существенно повышают биодоступность лекарственного препарата (с 12 до 23 %), тогда как индукторы Р-gr понижают его концентрацию в плазме [41].

В последние годы носительству полиморфизма гена CES1 уделяется пристальное внимание, поскольку клинически значимые полиморфизмы этого гена могут оказывать влияние на активность фермента и, как следствие, на безопасность и эффективность антикоагулянтной терапии [42]. У дабигатрана установлен предсказуемый фармакокинетический профиль, что делает возможным его применение в стандартных дозах. Однако проведенные исследования показали, что носительство полиморфных аллелей генов влияет на фармакокинетический и фармакодинамический ответ на дабигатран [43, 44].

Однонуклеотидные варианты в генах CES1 и ABCB1 выполняют ключевую функцию в этой изменчивости, обуславливая скорость метаболизма и биодоступность лекарственных препаратов. Это, следовательно, воздействует на уровень тромботической защиты и риск развития геморрагий.

Генетические полиморфизмы гена CES1, которые предопределяют изменение метаболических функций прямых ингибиторов тромбина, имеют значение в персонализированном подходе к назначению антикоагулянтной терапии [45–47]. Результаты исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) позволили выявить два клинически значимых полиморфизма – rs2244613 и rs8192935 [48]. Последующие исследования подтвердили, что наличие этих полиморфизмов может

существенно влиять на концентрацию и остаточную концентрацию активного метаболита дабигатрана этексилата в организме [49, 50].

У пациентов – носителей полиморфного аллеля rs2244613, в частности тех, у кого присутствует доминантный аллель GG/GT, наблюдается снижение концентрации в крови дабигатрана, что обуславливает снижение риска геморрагических осложнений. В то время как у носителей рецессивного аллеля TT этот риск, наоборот, увеличивается. Ввиду этого у пациентов с полиморфизмом rs8192935 снижается остаточная равновесная концентрация дабигатрана, особенно у носителей доминантного аллеля G, что также связано с уменьшением риска кровотечений [51, 52].

В исследовании Luca Cumitini et al. продемонстрирована связь полиморфизмов генов CES1 и ABCB1 с возникновением антикоагулянтного эффекта дабигатрана [41]. Было установлено, что в изучаемой популяции европеоидной расы распределение аллельных частот однонуклеотидных вариантов в генах CES1 и ABCB1 было схоже с подобным в предыдущих исследованиях. Например, в исследовании Yue Liu et al. увеличение концентрации дабигатрана в крови было связано с полиморфизмом rs8192935 в CES1 [42]. Данные другого исследования также показали, что полиморфизм CES1 rs2244613 объясняет более низкие концентрации препарата и сниженный риск геморрагий [53]. Это может говорить о предопределенности скорости метаболизма дабигатрана этексилата от носительства полиморфных аллелей гена карбоксиэстеразы 1, метаболизирующего пролекарство в активную форму. Помимо этого, проанализирована возможность компенсаторного влияния фермента карбоксиэстеразы 2, который может восполнять изменения в активности CES1 печени [40]. Есть сведения, что полиморфизм гена ABCB1 rs4148738 связан с увеличенными концентрациями дабигатрана в плазме крови, что повышает риск кровотечений [51, 53].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что клинически значимые полиморфизмы гена CES1 rs2244613 и rs8192935 и гена ABCB1 rs4148738 оказывают влияние на фармакокинетику дабигатрана, что может быть ключевым звеном для подбора индивидуальной дозировки препарата в клинической практике. Важно отметить, что изучение влияния этих полиморфизмов на фармакодинамический эффект препарата и безопасность терапии в дальнейшем может стать важным аспектом прогнозирования риска побочных эффектов и эффективности лечения новыми пероральными антикоагулянтами у каждого пациента.

В завершение научные исследования акцентируют внимание на потенциале имплементации фармакогенетического тестирования перед назначением антикоагулянтных препаратов для выявления генетических факторов межиндивидуальной изменчивости эффектов лекарственных препаратов. Персонализированный подход поможет уменьшить риск развития гемокоагуляционных осложнений. Применение антикоагулянтов должно быть индивидуализировано с учетом генетически обусловленной чувствительности к их назначению, имеющейся коморбидной патологии, наличия клинически значимых нежелательных взаимодействий с препаратами других групп и др.

Фармакогенетическое тестирование пациентов перед назначением новых прямых пероральных антикоагулянтов могло бы позволить индивидуализировать выбор антикоагулянтного препарата, существенно повысить его эффективность и безопасность применения.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Author's contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источники финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования статьи.

Funding source. The authors declare that there is not external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Петров В. И., Герасименко А. С., Кулакова И. С., Шаталова О. В., Амосов А. А., Горбатенко В. С. Механизмы развития COVID-19 ассоциированной коагулопатии. Диагностика. Лечение // Лекарственный вестник. 2021. Т. 15, № 2. С. 21–27.
2. Jenner W. J., Gorog D. A. Incidence of thrombotic complications in COVID-19: On behalf of ICODE: The International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2021. Vol. 52 (4). P. 999–1006. doi: 10.1007/s11239-021-02475-7. PMID: 34047938; PMCID: PMC8161345.
3. Кантемирова Б. И., Василькова В. В. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2022. Т. 11, № 3 (42). С. 130–137.
4. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W. E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy // Annual Review of Medicine. 2006. Vol. 57. P. 119–137. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724. PMID: 16409140.
5. Казаков Р. Е., Сычев Д. А. Роль фармакогенетического тестирования в проведении клинических исследований новых лекарственных средств // Медицинская генетика. 2015. Т. 14, № 9 (159). С. 18–23. EDN UOHQLV.
6. Quiñones L., Roco Á., Cayún J. P., Escalante P., Miranda C., Varela N., Meneses F., Gallegos B., Zaruma-Torres F., Lares-Asseff I. Clinical applications of pharmacogenomics // Revista Medica de Chile. 2017. Vol. 145 (4). P. 483–500. doi: 10.4067/s0034-98872017000400009. PMID: 28748996.
7. Whirl-Carrillo M., Huddart R., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C. F., Whaley R., Klein T. E. An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2021. Vol. 110 (3). P. 563–572. doi: 10.1002/cpt.2350.
8. Whirl-Carrillo M., McDonagh E. M., Hebert J. M., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C. F., Altman R. B., Klein T. E. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2012. Vol. 92 (4). P. 414–417.
9. Сычев И. Н., Федина Л. В., Габриелян Д. А., Растворова Т. Д., Стригункова Е. В., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А. Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 17. С. 52–64.
10. Ingelman-Sundberg M., Pirmohamed M. Precision medicine in cardiovascular therapeutics: Evaluating the role of pharmacogenetic analysis prior to drug treatment // Journal of Internal Medicine. 2024. Vol. 295 (5). P. 583–598. doi: 10.1111/joim.13772. PMID: 38343077.
11. Федина Л. В., Сычев И. Н., Растворова Т. Д., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А. Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения пероральных антикоагулянтов: клинические случаи // Медицинский совет. 2023. Т. 17, № 13. С. 8–14.
12. Cross B., Turner R. M., Zhang J. E., Pirmohamed M. Being precise with anticoagulation to reduce adverse drug reactions: are we there yet? // Pharmacogenomics Journal. 2024. Vol. 24 (2). P. 7. doi: 10.1038/s41397-024-00329-y. PMID: 38443337; PMCID: PMC10914631.
13. Turner R. M., Park B. K., Pirmohamed M. Parsing interindividual drug variability: an emerging role for systems pharmacology // Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine. 2015. Vol. 7 (4). P. 221–241. doi: 10.1002/wsbm.1302. PMID: 25950758; PMCID: PMC4696409.
14. Al Ammari M., Al Balwi M., Sultana K., Alabdulkareem I. B., Almuzzaini B., Almakhlafi N. S., Aldrees M., Alghamdi J. The effect of the VKORC1 promoter variant on warfarin responsiveness in the Saudi Warfarin Pharmacogenetic (SWAP) cohort // Scientific Reports. 2020. Vol. 10 (1). P. 11613. doi: 10.1038/s41598-020-68519-9. PMID: 32669629. PMCID: PMC7363835.
15. Изможерова Н. В., Шамбатов М. А., Попов А. А., Жук Д. Е., Солодченко В. А. Фармакогенетика варфарина: обзор литературы. URL: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/4eb/86m773yey9tt2i3s0hvnzz1djmtd7kxj.pdf>.
16. Liu J., Guan H., Zhou L., Cui Y., Cao W., Wang L. Impact of gene polymorphism on the initiation and maintenance phases of warfarin therapy in Chinese patients undergoing heart valve replacement // American Journal of Translational Research. 2019. Vol. 11 (4). P. 2507–2515. PMID: 31105858. PMCID: PMC6511795.
17. Shi K., Deng J. Comparative performance of pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithms in Chinese population: use of a pharmacokinetic / pharmacodynamic model to explore dosing regimen through clinical trial simulation // Pharmacogenetics and Genomics. 2024. Vol. 34 (9). P. 275–284. doi: 10.1097/FPC.0000000000000545. PMID: 39356590. PMCID: PMC11424055.
18. Сычев Д. А., Черняева М. С., Остроумова О. Д. Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций // Безопасность и риск фармакотерапии. 2022. Т. 10, № 1. С. 48–64.
19. Филимонова А. С. Препарат выбора у пациентов с тромбозом левого желудочка: варфарин или ПО-АК // Актуальные научные исследования в современном мире. 2021. № 8–2. С. 29–32.
20. Holail J., Mobarak R., Al-Ghamdi B., Aljada A., Fakhoury H. Association of VKORC1 and CYP2C9 single-nucleotide polymorphisms with warfarin dose adjustment in Saudi patients. Drug Metabolism and Personalized Therapy. 2022. Vol. 37 (4). P. 353–359. doi: 10.1515/dmpt-2022-0108. PMID: 36476275.
21. Oliveira Magalhães Mourão A. de, Braga Gomes K., Alfonzo Reis E., Pedra de Souza R., Freitas Campos E. I. de, Dias Ribeiro D., Costa Rocha M. O. da, Parreiras Martins M. A. Algorithm for predicting low maintenance

- doses of warfarin using age and polymorphisms in genes CYP2C9 and VKORC1 in Brazilian subjects. *Pharmacogenomics Journal*. 2020. Vol. 20 (1). P. 104–113. doi: 10.1038/s41397-019-0091-3. PMID: 31395958.
22. Ragia G., Karantza I. M., Kelli-Kota E., Kolovou V., Kolovou G., Konstantinides S., Maltezos E., Tavidou A., Tziakas D., Maitland-van der Zee A. H., Manolopoulos V. G. Role of CYP4F2, CYP2C19, and CYP1A2 polymorphisms on acenocoumarol pharmacogenomic algorithm accuracy improvement in the Greek population: need for sub-phenotype analysis // *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2017. Vol. 32 (4). P. 183–190. doi: 10.1515/dmpt-2017-0034. PMID: 29252193.
23. Fahmi A. M., Bardissy A. E., Saad M. O., Fares A., Sadek A., Elshafei M. N., Eltahir A., Mohamed A., Elewa H. Accuracy of an internationally validated genetic-guided warfarin dosing algorithm compared to a clinical algorithm in an Arab population // *Current Problems in Cardiology*. 2024. Vol. 49 (12). P. 102865. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102865. PMID: 39317306.
24. Soh S. P. Y., See Toh W. Y., Ten W. Q., Leong K. P., Goh L. L. Validating two international warfarin pharmacogenetic dosing algorithms for estimating the maintenance dose for patients in Singapore // *Annals, Academy of Medicine, Singapore*. 2024. Vol. 53 (3). P. 208–210. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.2023186. PMID: 38920246.
25. Deng J., Wang Y., An X. Comparison of Maintenance Dose Predictions by Warfarin Dosing Algorithms Based on Chinese and Western Patients // *Journal of Clinical Pharmacology*. 2023. Vol. 63 (5). P. 569–582. doi: 10.1002/jcph.2197. PMID: 36546564.
26. Shaw K., Amstutz U., Hildebrand C., Rassekh S. R., Hosking M., Neville K., Leeder J. S., Hayden M. R., Ross C. J., Carleton B. C. VKORC1 and CYP2C9 genotypes are predictors of warfarin-related outcomes in children // *Pediatric Blood & Cancer*. 2014. Vol. 61 (6). P. 1055–1062. doi: 10.1002/pbc.24932. PMID: 24474498.
27. Misasi S., Martini G., Paoletti O., Calza S., Scovoli G., Marengoni A., Testa S., Caimi L., Marchina E. VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms related to adverse events in case-control cohort of anticoagulated patients // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95 (52). e5451. doi: 10.1097/MD.0000000000005451. PMID: 28033245. PMCID: PMC5207541.
28. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium; Klein T. E., Altman R. B., Eriksson N., Gage B. F., Kimmel S. E., Lee M. T., Limdi N. A., Page D., Roden D. M., Wagner M. J., Caldwell M. D., Johnson J. A., Estim Al Ammari M., Al Balwi M., Sultana K., Alabdulkareem I. B., Almuzzaini B., Almakhlafi N. S., Aldrees M., Alghamdi J. The effect of the VKORC1 promoter variant on warfarin responsiveness in the Saudi Warfarin Pharmacogenetic (SWAP) cohort // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10 (1). 11613. doi: 10.1038/s41598-020-68519-9. PMID: 32669629. PMCID: PMC7363835.
29. Ferder N. S., Eby C. S., Deych E., Harris J. K., Ridker P. M., Milligan P. E., Goldhaber S. Z., King C. R., Giri T., McLeod H. L., Glynn R. J., Gage B. F. Ability of VKORC1 and CYP2C9 to predict therapeutic warfarin dose during the initial weeks of therapy // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010. Vol. 8 (1). P. 95–100. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03677.x. PMID: 19874474; PMCID: PMC3718044.
30. Lindh J. D., Holm L., Andersson M. L., Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements – a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009. Vol. 65 (4). P. 365–375. doi: 10.1007/s00228-008-0584-5.
31. Jorgensen A. L., Fitz Gerald R. J., Oyee J., Pirmohamed M., Williamson P. R. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on patient response to warfarin: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (8). e44064. doi: 10.1371/journal.pone.0044064.
32. Zhang J., Chen Z., Chen C. Impact of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 genetic polymorphisms on maintenance warfarin dosage in Han-Chinese patients: A systematic review and meta-analysis // *Meta Gene*. 2016. Vol. 9. P. 197–209. doi: 10.1016/j.mgene.2016.07.002. PMID: 27617219. PMCID: PMC5006145
33. Limdi N. A., McGwin G., Goldstein J. A., Beasley T. M., Arnett D. K., Adler B. K., Baird M. F., Acton R. T. Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008. Vol. 83 (2). P. 312–321. doi: 10.1038/sj.clpt.6100290. PMID: 17653141. PMCID: PMC2683398.
34. Xie H. G., Prasad H. C., Kim R. B., Stein C. M. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002. Vol. 54 (10). P. 1257–1270. doi: 10.1016/s0169-409x(02)00076-5. PMID: 12406644.
35. Yang L., Ge W., Yu F., Zhu H. Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement-a systematic review and meta-analysis // *Thrombosis Research*. 2010. Vol. 125 (4). e159-66. doi: 10.1016/j.thromres.2009.10.017. PMID: 19942260.
36. Yang J., Chen Y., Li X., Wei X., Chen X., Zhang L., Zhang Y., Xu Q., Wang H., Li Y., Lu C., Chen W., Zeng C., Yin T. Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 168. P. 4234–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.151>.
37. Wanounou M., Shaul C., Abu Ghosh Z., Alamia S., Caraco Y. The Impact of CYP2C9*11 Allelic Variant on the Pharmacokinetics of Phenytoin and (S)-Warfarin // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022. Vol. 112 (1). P. 156–163. doi: 10.1002/cpt.2613. PMID: 35426132. PMCID: PMC9322346.

38. Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB). Gene-specific information tables for CYP2C9. URL: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c9RefMaterials>.
39. Tidbury N., Preston J., & Lip G. Y. H. Lessons learned from the influence of CYP2C9 genotype on warfarin dosing // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2023. Vol. 19 (4). P. 185–188. doi: 10.1080/17425255.2023.2220961.
40. Zubiaur P., Saiz-Rodríguez M., Ochoa D., Navares-Gómez M., Mejía G., Román M., Koller D., Soria-Chacartegui P., Almenara S., Abad-Santos F. Effect of Sex, Use of Pantoprazole and Polymorphisms in SLC22A1, ABCB1, CES1, CYP3A5 and CYP2D6 on the Pharmacokinetics and Safety of Dabigatran // *Advances in Therapy*. 2020. Vol. 37 (8). P. 3537–3550. doi: 10.1007/s12325-020-01414-x. PMID: 32564268.
41. Cumitini L., Renda G., Giordano M., Rolla R., Shail T., Sacchetti S., Iezzi L., Giacomini L., Zanotti V., Auciello R., Angilletta I., Foglietta M., Zucchelli M., Antonucci I., Stuppia L., Gallina S., Dianzani U., Patti G. Role of CES1 and ABCB1 Genetic Polymorphisms on Functional Response to Dabigatran in Patients with Atrial Fibrillation // *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13 (9). P. 2545. doi: 10.3390/jcm13092545. PMID: 38731074. PMCID: PMC11084678.
42. Liu Y., Yang C., Qi W., Pei Z., Xue W., Zhu H., Dong M., Guo Y., Cong D., Wang F. The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics in healthy chinese subjects // *Pharmgenom. Personalized Medicine*. 2021. Vol. 14. P. 477–485. doi: 10.2147/PGPM.S291723.
43. Скрипка А. И. Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек: фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и безопасности дабигатрана. Москва, 2020.
44. Yang Z., Tan W. R., Li Q., Wang Y., Liu S., Chen L., Zhou Y., Zeng C., Zeng Y., Xiong Y., Zhang Q., Li N., Du P., Liu L., Chen J., He Y. Population pharmacokinetic study of the effect of polymorphisms in the ABCB1 and CES1 genes on the pharmacokinetics of dabigatran // *Frontiers in Pharmacology*. 2024. Vol. 15. 1454612. doi: 10.3389/fphar.2024.1454612. PMID: 39619611. PMCID: PMC11605329.
45. Li H., Zhang Z., Weng H., Qiu Y., Zubiaur P., Zhang Y., Fan G., Yang P., Vuorinen A. L., Zuo X., Zhai Z., Wang C. Association between CES1 rs2244613 and the pharmacokinetics and safety of dabigatran: Meta-analysis and quantitative trait loci analysis // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. 959916. doi: 10.3389/fcvm.2022.959916. PMID: 35990949. PMCID: PMC9386138.
46. Ji Q., Zhang C., Xu Q., Wang Z., Li X., Lv Q. The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with atrial fibrillation // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021. Vol. 87 (5). P. 2247–2255. doi: 10.1111/bcp.14646. PMID: 33179295.
47. Abdrakhmanov A., Zholdybayeva E., Shaimerdivina A., Kulmambetova G., Abildinova S., Albayev R., Tuyakova G., Rib E., Suleimen Z., Abdrakhmanova Z., Bekbossynova M. Genetic variants of ABCB1 and CES1 genes on dabigatran metabolism in the Kazakh population // *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2024. Vol. 15 (3). P. 499–508. doi: 10.22088/cjim.15.3.499. PMID: 39011438. PMCID: PMC11246689.
48. Paré G., Eriksson N., Lehr T., Connolly S., Eikelboom J., Ezekowitz M. D., Axelsson T., Haertter S., Oldgren J., Reilly P., Siegbahn A., Syvanen A. C., Wadelius C., Wadelius M., Zimdahl-Gelling H., Yusuf S., Wallentin L. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding // *Circulation*. 2013. Vol. 127 (13). P. 1404–1412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233. PMID: 23467860.
49. Мещеряков Ю. В., Чертовских Я. В., Сычёв Д. А. Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана – роль полиморфизма rs2244613 ces1 в развитии нежелательных побочных реакций // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2017. № 2.
50. 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 // *Региональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020. № 5. С. 699–705.
51. Сычев Д. А., Леванов А. Н., Шелехова Т. В., Бочков П. О., Денисенко Н. П., Рыжикова К. А., Мирзаев К. Б., Гришина Е. А., Гаврилов М. А. Влияние полиморфизма генов abcb1 и ces1 на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава // *Атеротромбоз*. 2018. № 1. С. 122–130.
52. Скрипка А. Фармакогенетическое тестирование как инструмент персонализированного подхода к назначению ПОАК // *Современная кардиология*. 2019. № 1 (11). С. 8–9.
53. Olšerová A., Janský P., Magerová H., Šrámková T., Kešnerová P., Kmetonyová S., Šulc V., Halmová H., Šrámek M., Šarbochová I., Paulasová-Schwabová J., Benešová K., Macek J., Maťoška V., Tomek A. The Effect of ABCB1 and CES1 Polymorphisms on Plasma Levels of Dabigatran and Risk of Hemorrhagic Complications in Ischemic Stroke Patients. *American Journal of Therapeutics*. 2024 doi: 10.1097/MJT.0000000000001710.

References

1. Petrov V. I., Gerasimenko A. S., Kulakova I.S., Shatalova O. V. V., Amosov A. A., Gorbatenko V. S. Mechanisms of development of COVID-19 associated coagulopathy. Diagnosis. Treatment. Lekarstvennyi vestnik = Medicinal Bulletin. 2021; 15 (2): 21–27 (In Russ.).
2. Jenner W. J., Gorog D. A. Incidence of thrombotic complications in COVID-19: On behalf of ICODE: The International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2021; 52 (4): 999–1006. doi: 10.1007/s11239-021-02475-7. PMID: 34047938. PMCID: PMC8161345.
3. Kantemirova B. I., Vasilkova V. V. Gene polymorphism in patients with a new coronavirus infection COVID-19. Infektsionnyye bolezni: Novosti. Mneniya. Obucheniye = Infectious Diseases: News. Opinions. Education. 2022; 3 (42): 130–137 (In Russ.).
4. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W. E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annual Review of Medicine. 2006; 57: 119–137. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724. PMID: 16409140.
5. Kazakov R. E., Sychev D. A. Role of pharmacogenetic testing in clinical trials of new drugs. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics. 2015; 14, 9 (159): 18–23. EDN UOHQLV (In Russ.).
6. Quiñones L., Roco Á., Cayún J. P., Escalante P., Miranda C., Varela N., Meneses F., Gallegos B., Zaruma-Torres F., Lares-Asseff I. Clinical applications of pharmacogenomics. Revista Medica de Chile. 2017; 145 (4): 483–500. doi: 10.4067/s0034-98872017000400009. PMID: 28748996.
7. Whirl-Carrillo M., Huddart R., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C. F., R. Whaley and T. E. Klein. An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2021; 110 (3): 563–572. doi: 10.1002/cpt.2350.
8. Whirl-Carrillo M., McDonagh E. M., Hebert J. M., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C. F., Altman R. B., Klein T. E. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2012; 92 (4): 414–417.
9. Sychev I. N., Fedina L. V., Gabrielyan D. A., Rastvorova T.D., Strigunkova E. V., Mirzaev K. B., Sychev D. A. Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in conditions of polypragmasia: a course for safety. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2022; 16 (17): 52–64 (In Russ.).
10. Ingelman-Sundberg M., Pirmohamed M. Precision medicine in cardiovascular therapeutics: Evaluating the role of pharmacogenetic analysis prior to drug treatment. Journal of Internal Medicine. 2024; 295 (5): 583–598. doi: 10.1111/joim.13772. PMID: 38343077.
11. Fedina L. V., Sychev I. N. N., Rastvorova T. D., Mirzaev K. B., Sychev D. A. Clinical-pharmacological approaches to personalization of personal anticoagulants: clinical cases // Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2023; 17 (13): 8–14 (In Russ.).
12. Cross B., Turner R. M., Zhang J. E., Pirmohamed M. Being precise with anticoagulation to reduce adverse drug reactions: are we there yet? Pharmacogenomics Journal. 2024; 24 (2): 7. doi: 10.1038/s41397-024-00329-y. PMID: 38443337. PMCID: PMC10914631.
13. Turner R. M., Park B. K., Pirmohamed M. Parsing interindividual drug variability: an emerging role for systems pharmacology. Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine. 2015; 7 (4): 221–241. doi: 10.1002/wsbm.1302. PMID: 25950758. PMCID: PMC4696409.
14. Al Ammari M., AlBalwi M., Sultana K., Alabdulkareem I. B., Almuzzaini B., Almakhlafi N. S., Aldrees M., Alghamdi J. The effect of the VKORC1 promoter variant on warfarin responsiveness in the Saudi Warfarin Pharmacogenetic (SWAP) cohort. Scientific Reports. 2020; 10 (1): 11613. doi: 10.1038/s41598-020-68519-9. PMID: 32669629. PMCID: PMC7363835.
15. Izmozherova N. V., Shambatov M. A., Popov A. A., Zhuk D. E., Solodchenko V. A. Farmakogenetika varfarina: obzor literatury = Pharmacogenetics of warfarin: a review of the literature. URL: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/4eb/86m773ycy9tt2i3s0hvnzz1djmttd7kxj.pdf> (In Russ.).
16. Liu J., Guan H., Zhou L., Cui Y., Cao W., Wang L. Impact of gene polymorphism on the initiation and maintenance phases of warfarin therapy in Chinese patients undergoing heart valve replacement. American Journal of Translational Research. 2019; 11 (4): 2507–2515. PMID: 31105858. PMCID: PMC6511795.
17. Shi K., Deng J. Comparative performance of pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithms in Chinese population: use of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model to explore dosing regimen through clinical trial simulation. Pharmacogenetics and Genomics. 2024; 34 (9): 275–284. doi: 10.1097/FPC.0000000000000545. PMID: 39356590. PMCID: PMC11424055.
18. Sychev D. A., Chernyaeva M. S., Ostroumova O. D. Genetic risk factors for the development of adverse drug reactions. Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and risk of pharmacotherapy. 2022; 10 (1): 48–64 (In Russ.).
19. Filimonova A. S. Drug of choice in patients with left ventricular thrombosis: warfarin or POAC. Aktualnyye nauchnyye issledovaniya v sovremennom mire = Actual scientific research in the modern world. 2021; 8–2: 29–32 (In Russ.).
20. Holail J., Mobarak R., Al-Ghamdi B., Aljada A., Fakhoury H. Association of VKORC1 and CYP2C9 single-nucleotide polymorphisms with warfarin dose adjustment in Saudi patients. Drug Metabolism and Personalized Therapy. 2022; 37 (4): 353–359. doi: 10.1515/dmpt-2022-0108. PMID: 36476275.

21. de Oliveira Magalhães Mourão A., Braga Gomes K., Afonso Reis E., Pedra de Souza R., de Freitas Campos E. I., Dias Ribeiro D., da Costa Rocha M. O., & Parreiras Martins M. A. Algorithm for predicting low maintenance doses of warfarin using age and polymorphisms in genes CYP2C9 and VKORC1 in Brazilian subjects. *Pharmacogenomics Journal*. 2020; 20 (1): 104–113. doi: 10.1038/s41397-019-0091-3. PMID: 31395958.
22. Ragia G., Karantza I. M., Kelli-Kota E., Kolovou V., Kolovou G., Konstantinides S., Maltezos E., Tavridou A., Tziakas D., Maitland-van der Zee A. H., Manolopoulos V. G. Role of CYP4F2, CYP2C19, and CYP1A2 polymorphisms on acenocoumarol pharmacogenomic algorithm accuracy improvement in the Greek population: need for sub-phenotype analysis. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2017; 32 (4): 183–190. doi: 10.1515/dmpt-2017-0034. PMID: 29252193.
23. Fahmi A. M., Bardissy A. E., Saad M. O., Fares A., Sadek A., Elshafei M. N., Eltahir A., Mohamed A., Elewa H. Accuracy of an internationally validated genetic-guided warfarin dosing algorithm compared to a clinical algorithm in an Arab population. *Current Problems in Cardiology*. 2024; 49 (12): 102865. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102865. PMID: 39317306.
24. Soh S. P. Y., See Toh W. Y., Ten W. Q., Leong K. P., Goh L. L. Validating two international warfarin pharmacogenetic dosing algorithms for estimating the maintenance dose for patients in Singapore. *Annals, Academy of Medicine, Singapore*. 2024; 53 (3): 208–210. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.2023186. PMID: 38920246.
25. Deng J., Wang Y., An X. Comparison of Maintenance Dose Predictions by Warfarin Dosing Algorithms Based on Chinese and Western Patients. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2023; 63 (5): 569–582. doi: 10.1002/jcph.2197. PMID: 36546564.
26. Shaw K., Amstutz U., Hildebrand C., Rassekh S. R., Hosking M., Neville K., Leeder J. S., Hayden M. R., Ross C. J., Carleton B. C. VKORC1 and CYP2C9 genotypes are predictors of warfarin-related outcomes in children. *Pediatric Blood & Cancer*. 2014; 61 (6): 1055–1062. doi: 10.1002/pbc.24932. PMID: 24474498.
27. Misasi S., Martini G., Paoletti O., Calza S., Scovoli G., Marengoni A., Testa S., Caimi L., Marchina E. VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms related to adverse events in case-control cohort of anticoagulated patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (52): e5451. doi: 10.1097/MD.00000000000005451. PMID: 28033245. PMCID: PMC5207541.
28. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium; Klein T. E., Altman R. B., Eriksson N., Gage B. F., Kimmel S. E., Lee M. T., Limdi N. A., Page D., Roden D. M., Wagner M. J., Caldwell M. D., Johnson J. A., Estim Al Ammari M., AlBalwi M., Sultana K., Alabdulkareem I. B., Almuzzaini B., Almakhafi N. S., Aldrees M., Alghamdi J. The effect of the VKORC1 promoter variant on warfarin responsiveness in the Saudi Warfarin Pharmacogenetic (SWAP) cohort. *Scientific Reports*. 2020; 10 (1): 11613. doi: 10.1038/s41598-020-68519-9. PMID: 32669629. PMCID: PMC7363835.
29. Ferder N. S., Eby C. S., Deych E., Harris J. K., Ridker P. M., Milligan P. E., Goldhaber S. Z., King C. R., Giri T., McLeod H. L., Glynn R. J., Gage B. F. Ability of VKORC1 and CYP2C9 to predict therapeutic warfarin dose during the initial weeks of therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8 (1): 95–100. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03677.x. PMID: 19874474; PMCID: PMC3718044.
30. Lindh J. D., Holm L., Andersson M. L., Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements – a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009; 65 (4): 365–375. doi: 10.1007/s00228-008-0584-5.
31. Jorgensen A. L., Fitz Gerald R. J., Oyee J., Pirmohamed M., Williamson P. R. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on patient response to warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2012; 7 (8): e44064. doi: 10.1371/journal.pone.0044064.
32. Zhang J., Chen Z., Chen C. Impact of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 genetic polymorphisms on maintenance warfarin dosage in Han-Chinese patients: A systematic review and meta-analysis. *Meta Gene*. 2016; 9: 197–209. doi: 10.1016/j.mgene.2016.07.002. PMID: 27617219. PMCID: PMC5006145
33. Limdi N. A., McGwin G., Goldstein J. A., Beasley T. M., Arnett D. K., Adler B. K., Baird M. F., Acton R. T. Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 83 (2): 312–321. doi: 10.1038/sj.clpt.6100290. PMID: 17653141. PMCID: PMC2683398.
34. Xie H. G., Prasad H. C., Kim R. B., Stein C. M. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002; 54 (10): 1257–1270. doi: 10.1016/s0169-409x(02)00076-5. PMID: 12406644.
35. Yang L., Ge W., Yu F., Zhu H. Impact of VKORC1 gene polymorphism on inter individual and interethnic warfarin dosage requirement--a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2010; 125 (4): e159–e166. doi: 10.1016/j.thromres.2009.10.017. PMID: 19942260.
36. Yang J., Chen Y., Li X., Wei X., Chen X., Zhang L., Zhang Y., Xu Q., Wang H., Li Y., Lu C., Chen W., Zeng C., Yin T. Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168: 4234–4243. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.151.

37. Wanounou M., Shaul C., Abu Ghosh Z., Alamia S., Caraco Y. The Impact of CYP2C9*11 Allelic Variant on the Pharmacokinetics of Phenytoin and (S)-Warfarin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022; 112 (1): 156–163. doi: 10.1002/cpt.2613. PMID: 35426132. PMCID: PMC9322346.
38. Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB). Gene-specific information tables for CYP2C9. URL: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c9RefMaterials>.
39. Tidbury N., Preston J., & Lip G. Y. H. Lessons learned from the influence of CYP2C9 genotype on warfarin dosing. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2023; 19 (4): 185–188. doi: 10.1080/17425255.2023.2220961.
40. Zubiaur P., Saiz-Rodríguez M., Ochoa D., Navares-Gómez M., Mejía G., Román M., Koller D., Soria-Chacartegui P., Almenara S., Abad-Santos F. Effect of Sex, Use of Pantoprazole and Polymorphisms in SLC22A1, ABCB1, CES1, CYP3A5 and CYP2D6 on the Pharmacokinetics and Safety of Dabigatran. *Advances in Therapy*. 2020; 37 (8): 3537–3550. doi: 10.1007/s12325-020-01414-x. PMID: 32564268.
41. Cumitini L., Renda G., Giordano M., Rolla R., Shail T., Sacchetti S., Iezzi L., Giacomini L., Zanotti V., Auciello R., Angilletta I., Foglietta M., Zucchelli M., Antonucci I., Stuppia L., Gallina S., Dianzani U., Patti G. Role of CES1 and ABCB1 Genetic Polymorphisms on Functional Response to Dabigatran in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13 (9): 2545. doi: 10.3390/jcm13092545. PMID: 38731074. PMCID: PMC11084678.
42. Liu Y., Yang C., Qi W., Pei Z., Xue W., Zhu H., Dong M., Guo Y., Cong D., Wang F. The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics in healthy chinese subjects. *Pharmgenom. Personalized Medicine*. 2021; 14: 477–485. doi: 10.2147/PGPM.S291723.
43. Skripka A. I. Antikoagulyantnaya terapiya patsiyentov s fibrillyatsiyey predserdiy neklapannoy etiologii v sochetanii s khronicheskoy bolezn'yu pochk: farmakogeneticheskiy podkhod k prognozirovaniyu effektivnosti i bezopasnosti dabigatrana = Anticoagulant therapy of patients with atrial fibrillation of non-valvular etiology in combination with chronic kidney disease: pharmacogenetic approach to predicting the efficacy and safety of dabigatran. Moscow; 2020.
44. Yang Z., Tan W. R., Li Q., Wang Y., Liu S., Chen L., Zhou Y., Zeng C., Zeng Y., Xiong Y., Zhang Q., Li N., Du P., Liu L., Chen J., He Y. Population pharmacokinetic study of the effect of polymorphisms in the ABCB1 and CES1 genes on the pharmacokinetics of dabigatran. *Frontiers in Pharmacology*. 2024; 15: 1454612. doi: 10.3389/fphar.2024.1454612. PMID: 39619611. PMCID: PMC11605329.
45. Li H., Zhang Z., Weng H., Qiu Y., Zubiaur P., Zhang Y., Fan G., Yang P., Vuorinen A. L., Zuo X., Zhai Z., Wang C. Association between CES1 rs2244613 and the pharmacokinetics and safety of dabigatran: Meta-analysis and quantitative trait loci analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022; 9: 959916. doi: 10.3389/fcvm.2022.959916. PMID: 35990949. PMCID: PMC9386138.
46. Ji Q., Zhang C., Xu Q., Wang Z., Li X., Lv Q. The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with atrial fibrillation. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021; 87 (5): 2247–2255. doi: 10.1111/bcp.14646. PMID: 33179295.
47. Abdrakhmanov A., Zholdybayeva E., Shaimerdinova A., Kulmambetova G., Abildinova S., Albayev R., Tuyakova G., Rib E., Suleimen Z., Abdrakhmanova Z., Bekbossynova M. Genetic variants of ABCB1 and CES1 genes on dabigatran metabolism in the Kazakh population. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2024; 15 (3): 499–508. doi: 10.22088/cjim.15.3.499. PMID: 39011438. PMCID: PMC11246689.
48. Paré G., Eriksson N., Lehr T., Connolly S., Eikelboom J., Ezekowitz M. D., Axelsson T., Haertter S., Oldgren J., Reilly P., Siegbahn A., Syvanen A. C., Wadelius C., Wadelius M., Zimdahl-Gelling H., Yusuf S., Wallentin L. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013; 127 (13): 1404–1412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233. PMID: 23467860.
49. Mescheryakov Y. V., Chertovskikh Y. V., Sychev D. A. Pharmacogenetics of a new oral anticoagulant dabigatran – the role of polymorphism rs2244613 ces1 in the development of adverse reactions. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2017; 2 (In Russ.).
50. Abdullaev Sh. P., Mirzaev K. B., Bochkov P. O., Sychev I. N., Sychev D. A. Implications of minor allele rs2244613 of the gene ces1 on the safety profile of dabigatran etexylate: meta-analysis. *Regionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Regional pharmacotherapy in cardiology*. 2020; 5: 699–705 (In Russ.).
51. Sychev D. A., Levanov A. N., Shelekhova T. V., Bochkov P. O., Denisenko N. P., Ryzhikova K. A., Mirzaev K. B., Grishina E. A., Gavrilov M. A. Influence of ABCB1 and CES1 gene polymorphisms on the levels of equilibrium concentrations of dabigatran in patients after knee joint endoprosthesis. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2018; 1: 122–130 (In Russ.).
52. Skripka A. Pharmacogenetic testing as a tool for personalized approach to POAC prescribing. *Sovremennaya kardiologiya = Modern Cardiology*. 2019; 1 (11): 8–9 (In Russ.).
53. Olšerová A., Janský P., Magerová H., Šrámková T., Kešnerová P., Kmetonyová S., Šulc V., Halmová H., Šrámek M., Šarbochová I., Paulasová-Schwabová J., Benešová K., Macek J., Maťoška V., Tomek A. The Effect of ABCB1 and CES1 Polymorphisms on Plasma Levels of Dabigatran and Risk of Hemorrhagic Complications in Ischemic Stroke Patients. *American Journal of Therapeutics* 2024 doi: 10.1097/MJT.0000000000001710.

Информация об авторах

Б. И. Кантемирова, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-3278-2556, e-mail: belakantemirova@rambler.ru;

А. Н. Романова, аспирант, ассистент кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-6564-3408, e-mail: sasha.styles005@gmail.com;

О. В. Комарова, аспирант кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-7011-0932, e-mail: olha437@yandex.ru.

Information about authors

B. I. Kantemirova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-3278-2556, e-mail: belakantemirova@rambler.ru;

A. N. Romanova, postgraduate student, assistant of the Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-6564-3408, e-mail: sasha.styles005@gmail.com;

O. V. Komarova, postgraduate student, Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-7011-0932, e-mail: olha437@yandex.ru.*

Статья поступила в редакцию 28.01.2025; одобрена после рецензирования 25.02.2025; принята к публикации 03.04.2025.

The article was submitted 28.01.2025; approved after reviewing 25.02.2025; accepted for publication 03.04.2025.