



Фармакогенетические аспекты назначения дабигатрана для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных после ортопедических операций: клинические случаи

Сычев Д. А.¹, Шелехова Т. В.², Леванов А. Н.²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского», Саратов, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Эффективность и безопасность дабигатрана для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью, которая частично обусловлена фармакогенетическими факторами.

Цель. Оценить влияние полиморфизмов генов *ABCB1* (*rs1045642*, *rs4148738*) и *CES1* (*rs2244613*) на фармакокинетику дабигатрана и клинические исходы у пациентов после ортопедических операций.

Методы. В исследование были включены 60 пациентов, получавших дабигатрана этексилат (220 мг/сут) после тотального эндопротезирования коленного сустава. Генотипирование проводили методом ПЦР в реальном времени, концентрацию дабигатрана в плазме определяли методом ВЭЖХ-МС/МС. Оценивали клинические исходы (ВТЭО, кровотечения).

Результаты. Генотип *ABCB1 3435TT* был ассоциирован с более высокой концентрацией дабигатрана и повышенным риском кровотечений, в то время как генотип *CES1 rs2244613 CC* коррелировал с более низкой концентрацией и повышенным тромботическим риском. Комбинация генотипов *ABCB1 (CC и TT)* и *CES1 (AA)* продемонстрировала оптимальную эффективность и безопасность. Гетерозиготное носительство всех трёх полиморфизмов имело непредсказуемый эффект. Описан случай тяжелого кровотечения, связанного с лекарственным взаимодействием.

Вывод. Полиморфизмы генов *ABCB1* и *CES1* значимо влияют на экспозицию дабигатрана и риск осложнений. Предиктивное генетическое тестирование может способствовать персонализации антикоагулянтной терапии для повышения её безопасности и эффективности у послеоперационных пациентов.

Ключевые слова: дабигатран; фармакогенетика; ген *ABCB1*; ген *CES1*; венозные тромбоэмболические осложнения; ортопедическая хирургия; персонализированная медицина; терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования:

Сычев Д. А., Шелехова Т. В., Леванов А. Н. Фармакогенетические аспекты назначения дабигатрана для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных после ортопедических операций: клинические случаи. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(3):27–33. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-27-33>. EDN: MKSMNC.

Поступила: 15.08.2025. В доработанном виде: 17.09.2025. Принята к печати: 25.09.2025. Опубликовано: 30.09.2025.

Pharmacogenetic aspects of dabigatran administration for the prevention of venous thromboembolic complications in patients after orthopedic surgery: clinical cases

Dmitry A. Sychev¹, Tatyana V. Shelekhova², Alexander N. Levanov²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

Abstract

Background. The effectiveness and safety of dabigatran for venous thromboembolism (VTE) prophylaxis show significant interindividual variability, partially attributed to pharmacogenetic factors.

Objective. To evaluate the influence of *ABCB1* (*rs1045642*, *rs4148738*) and *CES1* (*rs2244613*) gene polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and clinical outcomes in patients after orthopedic surgery.

Methods. The study included 60 patients who received dabigatran etexilate (220 mg/day) after total knee arthroplasty. Genotyping was performed by real-time PCR, and dabigatran plasma concentrations were measured by HPLC-MS/MS. Clinical outcomes (VTE, bleeding) were monitored.

Results. The *ABCB1 3435TT* genotype was associated with higher dabigatran concentrations and an increased bleeding risk, while the *CES1 rs2244613 CC* genotype correlated with lower concentrations and a higher thrombotic risk. A combination of *ABCB1 (CC and TT)* and *CES1 (AA)* genotypes demonstrated optimal efficacy and safety. Heterozygous carriage of all three polymorphisms had an unpredictable effect. A case of severe bleeding due to drug-drug interaction was described.

Conclusion. Genetic polymorphisms of *ABCB1* and *CES1* significantly influence dabigatran exposure and the risk of complications. Preemptive genotyping could personalize anticoagulant therapy to improve its safety and efficacy in post-operative patients.

Keywords: dabigatran; pharmacogenetics; *ABCB1* gene; *CES1* gene; venous thromboembolism; orthopedic surgery; personalized medicine; drug monitoring

For citations:

Pharmacogenetic aspects of dabigatran administration for the prevention of venous thromboembolic complications in patients after orthopedic surgery: clinical cases. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(3):27–33. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-27-33>. EDN: MKSMNC.

Received: 15.08.2025. Revision received: 17.09.2025. Accepted: 25.09.2025. Published: 30.09.2025.

Введение / Introduction

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) остаются одной из основных угроз жизни и здоровью после артропластики крупных суставов нижних конечностей. Ранняя активизация и лекарственная терапия являются обязательными мерами профилактики ВТЭО у данной группы пациентов в послеоперационном периоде. В российских клинических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению ВТЭО применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в течение 5 недель является приоритетным [1]. Основными пероральными антикоагулянтами (ПОАК), которые в настоящее время применяются для лечения ВТЭО, являются ривароксабан, эдоксабан и апиксабан (прямые ингибиторы фактора Ха) и дабигатран (прямой ингибитор тромбина). Из них апиксабан, дабигатран и ривароксабан в настоящее время одобрены в ЕС и США для лечения ВТЭО, а также для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии лёгочной артерии (ТЭЛА) у пациентов, перенёвших ортопедическую операцию. Эдоксабан в настоящее время одобрен в Японии для профилактики ВТЭО в послеоперационном периоде и в США для лечения и вторичной профилактики ВТЭО в нехирургической популяции, также получил положительное заключение Европейского комитета по лекарственным средствам. По сравнению с антагонистами витамина К (ВКА), ПОАК обеспечивают быстрое начало действия, имеют фиксированное дозирование, отсутствие известных пищевых эффектов, меньшее количество лекарственных взаимодействий, отсутствие необходимости в рутинном мониторинге фиксированных доз и короткий период компенсации [2].

При этом тромбин является очевидной мишенью для воздействия антикоагулянтов из-за его роли в качестве конечного эффектора свёртывания крови [3].

При прекращении антикоагулянтной терапии с целью профилактики ВТЭО у пациентов после тотальной артропластики коленного сустава (ТАКС) примерно у 10 % наблюдается рецидив тромбоза в течение года после первого события [4].

ВТЭО являются жизнеугрожающей проблемой после ТАКС. Однако вопрос об оптимальной фармакологической профилактике остаётся спорным. Наилучшим эффективным и доказанным методом профилактики ВТЭО после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов остаётся применение ПОАК. Удобство их применения очевидно как на госпитальном, так и на амбулаторном этапах.

Использование дабигатрана этексилата значительно сокращает длительность и расходы госпитализации, а удобство приёма препарата обеспечивает хорошую приверженность лечению. Тем не менее эффективность профилактики ВТЭО с использованием ПОАК не всегда составляет 100 % и имеет ряд специфических осложнений. Придаётся важное значение поиску новых фармакогенетических маркеров тромбогенного риска (ТР) и предикторов тромбоемболических осложнений у пациентов с ВТЭО.

К доказанным факторам ТР относятся пожилой возраст, женский пол, различные заболевания и патологические состояния, такие как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, варикозная болезнь, ожирение, сахарный диабет, злокачественные опухоли и другие.

На сегодняшний день актуален персонализированный подход к выбору антикоагулянтного препарата, эффективной и безопасной дозы, так как неадекватные дозы препарата могут привести к развитию осложнений [5]. Одним из методов диагностики состояния коагуляционного гемостаза является тест тромбодинамики, который апробирован на выборках пациентов с различной патологией гемостаза, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Из всех показателей тромбодинамики скорость роста сгустка является наиболее информативным параметром при прогнозировании ВТЭО [7].

Материалы исследования / Research materials

В исследование были включены 60 пациентов (58 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 37 до 81 года. Информация о пациентах заносилась в обезличенные индивидуальные карты пациентов. Согласно национальным клиническим рекомендациям, всем пациентам после перенесённого оперативного вмешательства тотального эндопротезирования коленного сустава проводилась профилактика ВТЭО дабигатраном этексилатом в дозе 220 мг в сутки в течение 1 месяца.

В качестве иллюстрации фармакогенетического подхода к профилактике ВТЭО с применением лабораторного метода контроля в виде тромбодинамики было отобрано 6 типичных клинических случаев.

Всем пациентам проводилось генотипирование на носительство полиморфного варианта *rs1045642* и *rs4148738* гена *ABCB1* и *rs2244613* гена *CES1* с применением полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR). Пиковая и остаточная плазменные концентрации дабигатрана определялись

методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Определение концентрации дабигатрана этексилата всем пациентам проводилось на 5 сутки после оперативного вмешательства (ТАКС). Количественное определение дабигатрана в образцах плазмы крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием с использованием внутреннего стандарта [8]. В работе использовали масс-спектрометр Agilent 6410 Triple Quadrupole LC/MS. Пробоподготовку образцов проводили осаждением белков плазмы крови. В качестве внутреннего стандарта использовали дейтерированный дабигатран. Для приготовления растворов стандартов дабигатрана и его дейтерированного аналога использовали исходные матричные растворы соединений в смеси: метанола и диметилсульфоксида (в соотношении 9:1). Концентрации дабигатрана и его дейтерированного стандарта в матричных растворах составляли 10 мкг/мл. Содержание дабигатрана в образцах плазмы крови рассчитывали по отношению площади хроматографического пика целевого соединения к площади внутреннего стандарта.

Согласно клиническим рекомендациям, для индивидуального прогнозирования ВТЭО у пациентов была выбрана шкала Каприни (Caprini) являющаяся наиболее валидированной в мире моделью [1, 9–10]. Для прогнозирования риска кровотечений использовалась шкала RIETE из предлагаемых в клинических рекомендациях, как наиболее удобная и соответствующая задачам исследования [1].

Описание клинических случаев / Description of clinical cases

Клинический случай № 1 / Clinical case 1

У женщины 58 лет с высоким риском ВТЭО — 11 баллов по шкале Каприни на 2-е сутки после проведённого ТАКС развился острый окклюзионный ТГВ правой голени, что потребовало проведения комплексного медикаментозного и оперативного лечения. Отмечался высокий риск ТЭЛА. По данным молекулярно-генетического исследования (МГИ) у пациентки был обнаружен генотип *CC* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* и генотип *TT* полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1* (рис. 1).

Клинический случай № 2 / Clinical case 2

У пациентки 59 лет (гетерозиготный генотип по *ABCB1* и *CES1*) с высоким риском ВТЭО — 10 баллов по шкале Каприни, по данным теста тромбодинамики отмечена высокая скорость образования сгустка 47,8 мкм/мин. Через 4 недели после ТАКС развился острый тромбоз подколенной вены, что могло быть связано с низкой активностью после операции из-за интенсивного болевого синдрома в контрлатеральном

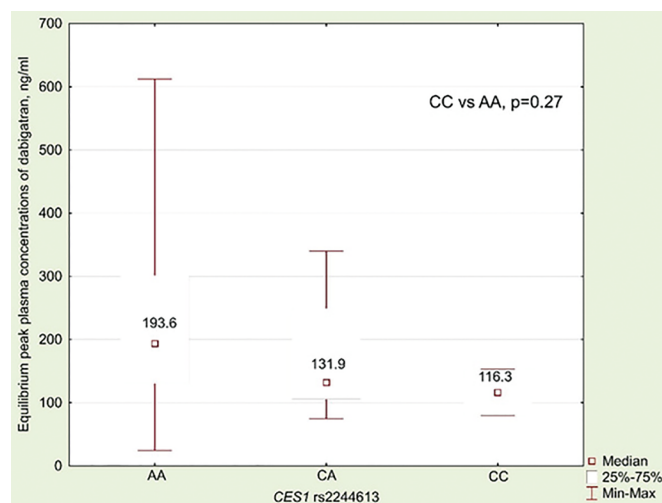


Рис. 1. Ассоциация носительства полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1* с C_{max} ss дабигатрана
Fig. 1. Association of the *rs4148738* polymorphism of the *ABCB1* gene with C_{max} and ss of dabigatran

суставе. Пациентке проводилось консервативная тромболитическая терапия согласно клиническим рекомендациям в течение 2 месяцев. По данным контрольного ультразвукового исследования вен нижних конечностей, разрешение путём реканализации тромба — через 2 месяца. На фоне повышенной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) пиковая концентрация дабигатрана у пациентки оказалась ниже среднего уровня, полученного в нашем исследовании.

Клинический случай № 3 / Clinical case 3

Пациентка 71 года (с генотипом *CC* полиморфизма *rs1045642* и *TT* полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1*, и генотипом *AA* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*), со сверхвысоким риском тромбозов по шкале Каприни — 13 баллов, и высочайшей скоростью образования сгустка по тесту тромбодинамики — 58,7 мкм/мин. Тем не менее у пациентки не было зарегистрировано тромбозов, малых или больших кровотечений, послеоперационный период прошёл без осложнений. Таким образом, несмотря на индивидуальный очень высокий риск тромбозов, отмечена высокая эффективность дабигатрана — скорость образования сгустка после приёма препарата снизилась до 31,4 мкм/мин (на 46,7 % от первоначальной), по данным коагулограммы, увеличилось разведённое протромбиновое время (ПТВ). Отмечена и высокая безопасность препарата — кровотечения не были зафиксированы (рис. 2).

Клинический случай № 4 / Clinical case 4

Пациентка 45 лет со сверхвысоким риском тромбозов (12 баллов по шкале Каприни). По данным МГИ — гетерозигота по всем трём рассматриваемым

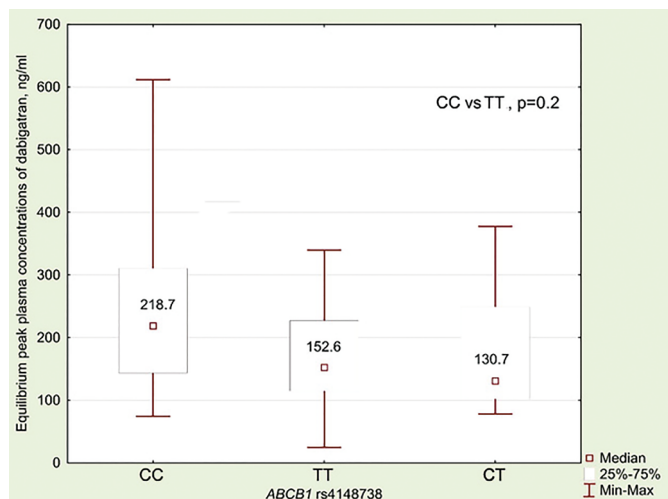


Рис. 2. Ассоциация носительства полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1* с C_{max} , ss дабигатрана
Fig. 2. Association of the *rs4148738* polymorphism of the *ABCB1* gene with C_{max} and ss dabigatran

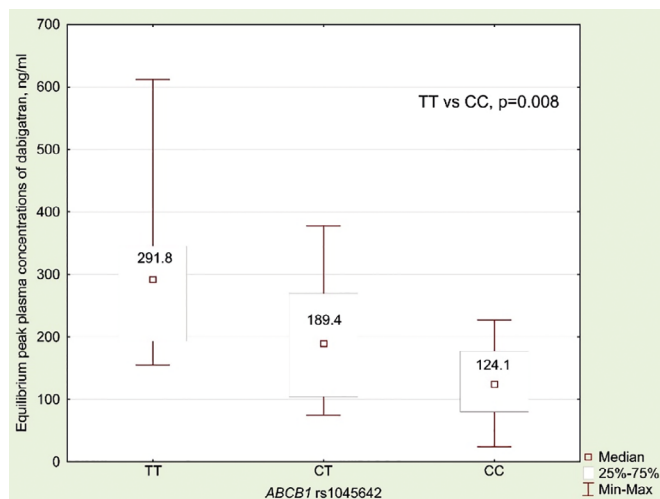


Рис. 3. Ассоциация носительства полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1* с C_{max} , ss дабигатрана
Fig. 3. Association of *rs1045642* polymorphism of the *ABCB1* gene with C_{max} and ss of dabigatran

полиморфизмам: *rs1045642* и *rs4148738* гена *ABCB1*, и *rs2244613* гена *CES1*.

Тем не менее, у пациентки развилась малая гематома, что могло быть связано с технически сложным (более травматичным и длительным) оперативным вмешательством. На наш взгляд, сочетание гетерозиготного носительства по всем трём изученным полиморфизмам является самым непредсказуемым вариантом в плане развития тромбозов и/или кровотечений.

Клинический случай № 5 / Clinical case 5

Пациентка 64 лет с генотипом *TT* по полиморфизму *C3435T* гена *ABCB1* в сочетании с генотипом *CC* полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1*, генотипом *AA* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* имела высокие базовую и пиковую концентрации дабигатрана, что ассоциировано с повышенным риском кровотечений (рис. 3).

Клинический случай № 6 / Clinical case 6

У пациентки 61 года была зафиксирована максимальная концентрация дабигатрана — 800 нг/мл. Пациентка получала сопроводительную терапию комбинированным антигипертензивным и гиполипидемическим препаратом (амлодипин + лизиноприл + розувастатин). В данном случае имело место взаимодействие лекарственных средств и дабигатрана. Также однократно пациентка получила инъекцию препарата фондапаринукс (фармакодинамическое взаимодействие). Через 2 суток после операции возникла макрогематурия.

В данном случае потребовалась отмена дабигатрана, введение транексамовой кислоты для купирования кровотечения. На вторые сутки был назначен дабигатран с редуцией дозы 50 % на весь период лечения, в течение наблюдения не было зафиксировано тромбозов и/или кровотечений. Данная пациентка была исключена из исследования и анализа.

Обсуждение / Discussion

В нашем исследовании не было выявлено статистически значимой зависимости концентрации дабигатрана от пола, возраста, индекса массы тела или функции почек.

В клиническом случае № 1 продемонстрировано, что носительство генотипа *CC* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* ассоциировано с более низкой концентрацией дабигатрана, что повышало риск ВТЭО. По данным теста тромбодинамики отмечена высокая скорость роста сгустка до и после применения дабигатрана. В нашем исследовании в 2018 году выявлена связь между генотипом *CC* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* и более низкой пиковой концентрацией дабигатрана, медиана составила 116,3 нг/мл [11]. Не было получено статистической достоверности ($p = 0,27$) из-за малой выборки пациентов, но позднее, в метаанализе, проведённом в 2020 году продемонстрировано, что частота кровотечений на 26,8 % ниже в группе носителей аллели *C* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* (генотипы *AC* и *CC*), по сравнению с не носителями (генотип *AA*) (OR = 0,732, 95 % ДИ 0,629–0,851; $p < 0,001$; гетерогенность: $Q = 2,183$; $p = 0,535$) среди пациентов, принимавших по показа-

ниям дабигатран. Носительство *rs2244613* достоверно ассоциировано со снижением частоты кровотечений на фоне приёма дабигатрана этексилата [12].

При анализе клинического случая №2 продемонстрировано, что гетерозиготное носительство по полиморфизмам *C3435T* гена *ABCB1* и *rs2244613* гена *CES1* в сочетании с нормальной или повышенной СКФ привели к снижению концентрации дабигатрана. По данным теста тромбодинамики, сохранялась высокая скорость образования сгустка до и после приёма дабигатрана. Таким образом, в данном случае необходимо рассматривать увеличение длительности антикоагулянтной терапии.

В клиническом случае №3 продемонстрирован наиболее благоприятный вариант генетического полиморфизма: генотип *CC* полиморфизма *rs1045642* и *TT* полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1* и генотип *AA* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*, при которых, несмотря на первоначально высокий ТР, продемонстрирована высокая эффективность и безопасность дабигатрана. Данный вариант сочетания генетических полиморфизмов рассматривается нами как наиболее благоприятный вариант.

В клиническом случае № 4 представлена пациентка с гетерозиготным носительством по всем трём рассматриваемым полиморфизмам, в данном случае наиболее сложно предсказуемым вариантом по риску тромбозов и кровотечений в прогностическом плане.

В клиническом случае № 5, по нашему мнению, пациентка с генотипом *TT* по полиморфизму *C3435T* гена *ABCB1* в сочетании с генотипом *CC* полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1*, генотипом *AA* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* имела самый высокий риск развития кровотечений. Отмечена необходимость рассматривать варианты терапии со снижением дозы антикоагулянтов. Для оптимального контроля безопасности необходимо определение концентрации препарата пациентам с данным генотипом.

При анализе клинического случая № 6 выявлено фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств: амлодипина, лизиноприла, розувастатина и дабигатрана. Статины, в том числе розувастатин, являются модуляторами гликопротеина-Р, который кодирует эффлюкс статинов, а их фармакокинетика зависит от полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1* [13–15]. Амлодипин является субстратом гликопротеина-Р, и его концентрация также зависит от полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1* [16].

Лизиноприл, в свою очередь, является субстратом гликопротеина-Р [17]. Таким образом, взаимодействие лекарственных средств привело к развитию серьёзной нежелательной реакции (НР) — почечного кровотечения.

Выводы / Conclusions

1. При проведении профилактики ВТЭО пациентам после ортопедических вмешательств важное значение имеют фармакогенетические особенности пациента, влияющие на метаболизм антикоагулянтов.

2. На фармакокинетику дабигатрана влияют полиморфизмы генов, кодирующие гликопротеин-Р и карбоэтилэстеразу: *ABCB1* и *CES1*.

3. Генотип *TT* по полиморфизму *C3435T* гена *ABCB1* ассоциирован с более высокой концентрацией дабигатрана и высоким риском кровотечений.

4. Генотип *CC* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* коррелирует с более низкой концентрацией и повышенным риском тромбозов.

5. Продemonстрировано наиболее благоприятное сочетание полиморфизмов генов: генотип *CC* полиморфизма *rs1045642* и *TT* полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1*; генотип *AA* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*. Наблюдалась высокая эффективность и безопасность дабигатрана, несмотря на неблагоприятные факторы риска тромбозов.

6. Гетерозиготное носительство по всем трём рассматриваемым полиморфизмам *rs1045642* и *rs4148738* гена *ABCB1* и *rs2244613* гена *CES1* — имеет наиболее непредсказуемый эффект риска кровотечения и/или тромбоза.

7. Продemonстрирован случай взаимодействия дабигатрана с иными лекарственными препаратами, приведшего к развитию тяжёлого кровотечения, потребовавшего отмены дабигатрана.

8. Тест тромбодинамики может рассматриваться как перспективный лабораторный тест для диагностики гиперкоагуляции и контроля эффективности терапии дабигатраном.

Таким образом, более широкое внедрение генетического тестирования среди пациентов после ортопедических операций, получающих дабигатран в качестве профилактики ВТЭО, позволит в будущем значительно улучшить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Финансирование

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

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors participated in the development of the concept, the design of the study and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Acknowledgements

The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation, project 16-15-00227 "Fundamental and exploratory research in priority research areas".

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, профессор РАН, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация
e-mail: dimasychev@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

Шелехова Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

Леванов Александр Николаевич — ассистент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: lewanowan@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4742-0881>

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Sychev — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: dimasychev@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
RSCI SPIN code: 4525-7556

Tatyana V. Shelekhova — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Occupational Pathology, Hematology, and Clinical Pharmacology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

Alexander N. Levanov — assistant at the Department of Occupational Pathology, Hematology, and Clinical Pharmacology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: lewanowan@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4742-0881>

Список литературы / References

1. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А., и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. *Рекомендации российских экспертов. Флебология*. 2023;17(3):152-296. [Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA et al. Prevention, Diagnostics and Treatment of Deep Vein Thrombosis. *Russian Experts Consensus. Flebologiya*. 2023;17(3):152-296. (In Russ.)]. doi: 10.17116/flebo202317031152.
2. Weitz JI. New oral anticoagulants: a view from the laboratory. *Am J Hematol*. 2012 May;87 Suppl 1:S133-6. doi: 10.1002/ajh.23139.
3. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is

susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest*. 1990 Aug;86(2):385-91. doi: 10.1172/JCI114723.

4. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):761-8. doi: 10.1001/archinte.160.6.761.

5. Lipets EN, Ataullakhanov FI. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thromb J*. 2015 Jan 23;13(1):4. doi: 10.1186/s12959-015-0038-0.

6. Шлык И.Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):48-54. [Shlyk IF.

Informativeness of the thrombodynamic method in assessing the state of hemostasis in patients with coronary heart disease. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):48-54. (In Russ.]. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-2-48-54.

7. Игнатъев С.В., Лянгузов А.В., Парамонов И.В. Эффективность теста тромбодинамики при прогнозировании тромбоэмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. *Онкогематология*. 2024;19(3):243-50. [Ignatyev SV, Lyanguzov AV, Paramonov IV. Thrombodynamics test efficacy in predicting thromboembolic complications in patients with lymphoproliferative disorders. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2024;19(3):243-50. (In Russ.]. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-2-48-54.

8. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. Biopharmaceutics Contains Nonbinding Recommendations. 2018. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>

9. Golemi I, Salazar Adum JP, Tafur A, Caprini J. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score. *Dis Mon*. 2019 Aug;65(8):249-298. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.12.005.

10. Hayssen H, Cires-Drouet R, Englum B, et al. Systematic review of venous thromboembolism risk categories derived from Caprini score. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022 Nov;10(6):1401-1409.e7. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.05.003.

11. Sychev DA, Levanov AN, Shelekhova TV, et al. The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018 Jul 25;11:127-137. doi: 10.2147/PGPM.S169277.

12. Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Бочков П.О., и др. Влияние носительства минорной аллели rs2244613 гена CES1 на профиль без-

опасности дабигатрана этексилата: мета-анализ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(5):699-705. [Abdullaev SP, Mirzaev KB, Bochkov PO, et al. The CES1 Gene rs2244613 Minor Allele Impact on the Safety Profile of Dabigatran Etexilate: Meta-Analysis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):699-705. (In Russ.]. doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-09.

13. Seelig A. P-Glycoprotein: One Mechanism, Many Tasks and the Consequences for Pharmacotherapy of Cancers. *Front Oncol*. 2020 Oct 26;10:576559. doi: 10.3389/fonc.2020.576559.

14. Lalatović N, Ždralević M, Antunović T, Pantović S. Genetic polymorphisms in ABCB1 are correlated with the increased risk of atorvastatin-induced muscle side effects: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2023 Oct 19;13(1):17895. doi: 10.1038/s41598-023-44792-2.

15. Zhou Q, Ruan ZR, Yuan H, et al. ABCB1 gene polymorphisms, ABCB1 haplotypes and ABCG2 c.421c > A are determinants of inter-subject variability in rosuvastatin pharmacokinetics. *Pharmazie*. 2013 Feb;68(2):129-34.

16. Сычѐв Д.А., Мирзаев К.Б., Атакулова С.Ш., и др. Влияние полиморфизмов генов ABCB1 (rs4148738) и CYP3A4*22 (rs35599367) на терапию блокатором медленных кальциевых каналов амлодипином у больных артериальной гипертензией. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2018;(1):31-37. [Suichev DA, Mirzaev KB, Atakulova SS, et al. The influence of ABCB1 (rs4148738) and CYP3A4*22 (rs35599367) gene polymorphisms on therapy with slow calcium channel blocker amlodipine in patients with essential arterial hypertension. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;1:31-37. (In Russ.]. doi: 10.24411/2588-0527-2018-10006.

17. Elewa SH, Osman MA, Essa EA, Sultan AA. Intestinal absorption pathways of lisinopril: Mechanistic investigations. *Biopharm Drug Dispos*. 2022 Dec;43(6):233-246. doi: 10.1002/bdd.2336.