



Клинический случай геморрагического осложнения на фоне антикоагулянтной терапии: роль фармакогенетического тестирования

Сизова О. И.¹, Моисеева Е. А.², Черняева М. С.^{2,3,4}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Препараты, относящиеся к группе антикоагулянтов, длительное время используются для лечения заболеваний, связанных с повышенным риском тромбообразования и тромбоэмболических осложнений. Исходя из многолетней практики, применение данных лекарственных средств, может привести к развитию геморрагических осложнений, которые свойственны и для сравнительно недавно появившихся прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). При наличии ряда сопутствующих факторов, геморрагические осложнения могут развиться даже у пациентов с низким риском кровотечений по шкале HAS-BLED. Одними из таких факторов являются генетические. В случае возникновения мутации в генах, отвечающих за биотрансформацию ПОАК, происходит замедление клиренса и повышение концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови, ввиду чего может возникнуть геморрагическое осложнение. С целью определения причины возникновения геморрагического осложнения на фоне приёма ПОАК может быть использовано фармакогенетическое тестирование. Данная статья представляет собой клинический пример пациента с жалобами на геморрагическую сыпь и десневые кровотечения на фоне приёма ПОАК с наличием генетических факторов риска возникновения геморрагического осложнения — полиморфизма гена *ABCB1* (*rs1045642*) — мутантный генотип *TT*, а также рассуждения авторов о роли фармакогенетического тестирования в диагностике причины возникновения геморрагического осложнения на фоне приёма ПОАК у пациентов с низким риском кровотечений по шкале HAS-BLED.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты; ривароксабан; геморрагическое осложнение; фармакогенетическое тестирование; ген *ABCB1* (*rs1045642*); персонализированная медицина

Для цитирования:

Сизова О. И., Моисеева Е. А., Черняева М. С. Клинический случай геморрагического осложнения на фоне антикоагулянтной терапии: роль фармакогенетического тестирования. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(4):44–47. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-44-47>. EDN: HQEXQZ.

Поступила: 01.07.2025. **В доработанном виде:** 16.12.2025. **Принята к печати:** 19.12.2025. **Опубликована:** 25.12.2025.

A clinical case of hemorrhagic complication during anticoagulant therapy: the role of pharmacogenetic testings

Olga I. Sizova¹, Ekaterina A. Moiseeva², Marina S. Cherniaeva^{2,3,4}

¹ City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev, Moscow, Russian Federation

² Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁴ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Abstract

Anticoagulant drugs have been used for a long time to treat diseases associated with an increased risk of thrombosis and thromboembolic complications. Based on many years of practice, the use of these drugs can lead to the development of hemorrhagic complications, which are also typical for the relatively recently introduced direct oral anticoagulants (DOAC). In the presence of a number of concomitant factors, hemorrhagic complications can develop even in patients with a low risk of bleeding according to the HAS-BLED scale. One of these factors is genetic. In the event of a mutation in the genes responsible for the biotransformation of DOAC, clearance slows down and the concentration of the drug in the blood serum increases, which can lead to a hemorrhagic complication. Pharmacogenetic testing can be used to determine the cause of a hemorrhagic complication while taking DOAC. This article presents a clinical example of a patient with complaints of hemorrhagic rash and gingival bleeding while taking DOACs with the presence of genetic risk factors for the development of hemorrhagic complications — *ABCB1* (*rs1045642*) gene polymorphism — mutant genotype *TT*, as well as the authors' discussions on the role of pharmacogenetic testing in diagnosing the cause of hemorrhagic complications while taking DOACs in patients with a low risk of bleeding according to the HAS-BLED scale.

Keywords: direct oral anticoagulants; rivaroxaban; hemorrhagic complication; pharmacogenetic testing; *ABCB1* (*rs1045642*); personalized medicine

For citations:

Sizova OI, Moiseeva EA, Cherniaeva MS. A clinical case of hemorrhagic complication during anticoagulant therapy: the role of pharmacogenetic testing. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(4):44–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-44-47>. EDN: HQEXQZ.

Received: 14.11.2025. **Revision received:** 16.12.2025. **Accepted:** 19.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

Введение / Introduction

Существует множество различных заболеваний, при которых применяется антикоагулянтная терапия. К таким заболеваниям относятся фибрилляция предсердий (ФП), тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия лёгочной артерии и другие. У пациентов с ФП для профилактики тромбоэмболических осложнений в настоящее время препаратами первой очереди выбора являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые применяются пожизненно. ПОАК имеют высокую биодоступность, удобство применения, минимальный спектр взаимодействия с другими лекарственными средствами, широкое терапевтическое окно, а также отсутствие необходимости лабораторного мониторинга [1–3]. Несмотря на доказанную эффективность и безопасность, применение ПОАК, при наличии определённых факторов, может сопровождаться повышенным риском геморрагических осложнений, как жизнеугрожающих, так и небольших, но клинически значимых [4]. Факторы, которые повышают риск геморрагических осложнений, принято делить на модифицируемые, частично модифицируемые и немодифицируемые [1, 2]. Одними из немодифицируемых факторов риска являются генетические, к которым относится мутация в генах, отвечающих за биотрансформацию ПОАК [1, 2]. В настоящее время широко обсуждается роль фармакогенетического тестирования для профилактики геморрагических осложнений на фоне приёма ПОАК.

Клинический пример / A clinical case

Пациент Д., 83 лет, госпитализирован в многопрофильный стационар Москвы в плановом порядке с целью обследования. При поступлении пациент предъявлял жалобы на кровоточивость дёсен, подкожные кровоизлияния и боли в эпигастральной области.

Anamnesis morbi. Из предоставленной медицинской документации удалось выяснить, что пациент длительное время страдает артериальной гипертензией (АГ), постоянной формой ФП, хронической сердечной недостаточностью и в 2017 г. перенёс острый инфаркт миокарда (ОИМ) нижней стенки левого желудочка. Последние несколько лет пациент принимает следующую лекарственную терапию: табл. ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки в утренние часы, табл. метопролол 25 мг 2 раза в сутки, табл. эналаприл 5 мг 2 раза в сутки, табл. торасемид 5 мг 1 раз в сутки в утренние часы и табл. спиронолактон 25 мг в утренние часы.

Anamnesis vitae. Наследственность по сердечно-сосудистой системе не отягощена. Пациент имеет 2-х детей, старшая дочь также страдает АГ. В 1986 г. пациент перенёс аппендэктомию, в 2000 г. — холецистэктомию.

Объективный осмотр. Рост 161 см, вес 85 кг, индекс массы тела (ИМТ) 32,79 кг/м². Общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,7 °С. На коже туловища и верхних конечностей отмечаются кровоизлияния по типу петехий, при осмотре ротовой полости отмечен гингивит, видимые слизистые физиологической окраски и влажности, без патологических изменений. Отеки нижних конечностей на стопах и до средней трети голени с двух сторон. Частота дыхательных движений 17 в мин. SpO₂ 98%. При аускультации лёгких дыхание везикулярное, проводимое во все отделы, хрипы не выслушиваются. При аускультации сердца — ритм неправильный, нарушен за счёт фибрилляции предсердий, патологические шумы не выслушиваются. ЧСС 64–86/мин. Артериальное давление 134/82 мм рт.ст. Живот увеличен за счёт подкожно-жировой клетчатки, мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления в пределах нормы: мочеиспускание регулярное и безболезненное; стул регулярный, без патологических включений. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные проведённого обследования. Общий анализ крови: эритроциты 4,3×10¹²/л, гемоглобин 115 г/л (№ 120–140 г/л), лейкоциты 6,2×10⁹/л, тромбоциты 280×10⁹/л (№ 150–400×10⁹/л). Биохимический анализ крови: мочевины 5,2 ммоль/л, Креатинин 115 мкмоль/л (№ 53–115 мкмоль/л). Расчётный клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта = 44 мл/мин. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (по формуле СКД-ЕПД): 38 мл/мин/1,73 м². Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время 32 секунды, МНО 1,5. Протромбиновое время (ПВ) 15 секунд (№ 10,0–13,2 с), фибриноген 2,2 г/л. Общий анализ мочи — в пределах референсных значений. Электрокардиография (ЭКГ): ФП с частотой желудочковых сокращений 60–84/мин. ЭКГ признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Признаки ранее перенесённого очагового поражения нижней стенки левого желудочка. Эхокардиография: исследование на фоне фибрилляции предсердий, нормосистолическая форма. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 55 %. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Рубцовые изменения миокарда нижней стенки левого желудочка. Эзофагогастро-

дуоденоскопия: недостаточность кардии. Рефлюкс-эзофагит. Поверхностный гастрит с мелкоточечными геморрагиями. Бульбит.

На основании жалоб, данных анамнеза и проведённого обследования установлен диагноз: ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз (ОИМ от 2017 г.). Гипертоническая болезнь 3 стадии, контролируемая АГ, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). ГЛЖ. Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолическая форма (CHA₂DS₂-VASc 4 балла, HAS-BLEED 2 балла). Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ 55 %) ПА стадии, II функциональный класс по NYHA. Ожирение I степени (ИМТ 32,79 кг/м²). Поверхностный гастрит с мелкоточечными геморрагиями. Рефлюкс-эзофагит. Бульбит.

Данные дополнительных методов обследования. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) ПОАК: минимальная равновесная концентрация ривароксабана — 98 нг/мл (№ 6—87 нг/мл). Фармакогенетическое тестирование: гомозиготный носитель полиморфизма гена ABCB1 (*rs1045642*) — мутантный генотип *TT*.

Обсуждение / Discussion

Геморрагические осложнения в виде петехиальных высыпаний на коже, кровоточивости дёсен и мелкоточечных геморрагий на слизистой оболочке желудка у данного пациента могли быть обусловлены приёмом ПОАК (ривароксабан). Несмотря на то, что доза ривароксабана была корректно подобрана с учётом СКФ, концентрация препарата в сыворотке крови была повышена. Это могло быть вызвано мутацией в гене ABCB1 (MDR1). Данный ген отвечает за работу белка транспортёра Р-гликопротеина, чья функция заключается в препятствии всасывания ксенобиотиков, а при их попадании в организм — скорейшем выведении [5]. Известно, что ривароксабан метаболизируется на $\frac{2}{3}$ через ферменты цитохрома P450 (CYP3A4/5 и CYP2J2) и на $\frac{1}{3}$ в неизменном виде с мочой транспортёрами Р-гликопротеин (P-gp) и Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) [6]. Таким образом, носительство мутантного аллеля *TT* гена ABCB1 могло замедлить выведение ривароксабана, что, согласно данным ТЛМ, привело к повышению его концентрации и увеличению ПВ, а в конечном итоге — к геморрагическим осложнениям. Отсутствие данных по анти-Ха активности в представленном клиническом случае связано с принципиальным методологическим выбором: целью работы была демонстрация возможности применения альтернативного метода мониторинга (измерения концентрации ривароксабана).

Клинический случай геморрагического осложнения на фоне приёма препарата ривароксабан был также ранее описан в работе *Lorenzini K. с соавт.* [7]. Авторы сообщили о желудочно-кишечного кровотечения у пациента 79 лет на фоне приёма ривароксабана 20 мг в сутки (в течение 3 месяцев). Пациент страдал сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Сопутствующая терапия включала в себя: инсулин, симвастатин 40 мг один раз в день, левотироксин 75 мкг один раз в день, метопролол с пролонгированным высвобождением 25 мг один раз в день и эналаприл 10 мг один раз в день. Для оценки причин потенциального усиления эффекта ривароксабана в терапевтических дозах были проведены измерение активности анти-Ха, измерение концентрации ривароксабана в плазме, а также генотипирование ABCB1 и фенотипирование CYP3A4/5. Лабораторные исследования показали высокие уровни анти-Ха активности и концентрацию ривароксабана в плазме (через 24 часа после последнего приёма) и неожиданную задержку клиренса ривароксабана, что свидетельствует о нарушении элиминации ривароксабана. Пациент был гомозиготным носителем обоих протестированных вариантных аллелей ABCB1: его генотип был *TT* для двух полиморфизмов (*rs1045642* и *rs2032582*). Фенотипирование CYP3A4/5 показало умеренно сниженную ферментативную активность с метаболическим соотношением ОН-мидазолам/мидазолам 0,31. Авторы предположили, что как генетические факторы, так и фенотипические особенности могли способствовать повышенной восприимчивости к ривароксабану у представленного пациента, например, гомозиготное присутствие аллелей варианта ABCB1 и снижение активности CYP3A4/5 из-за лекарственного взаимодействия с симвастатином в дополнение к умеренному снижению почечной функции (расчётный клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта составил 39 мл/мин).

Для снижения риска геморрагических осложнений у пациента из нашего клинического примера может быть рассмотрен переход на другой представитель ПОАК, который имеет меньший почечный клиренс в сравнении с ривароксабаном. Таким препаратом может быть апиксабан.

Заключение / Conclusion

Данный клинический случай демонстрирует значительную роль фармакогенетического тестирования для диагностики причины геморрагических осложнений у пациента с ФП на фоне приёма ПОАК (ривароксабана). Хотя данный метод не входит в рутинную практику, его применение может быть целесообразным при развитии кровотечений на фоне длительного приёма ПОАК у пациентов с низким риском кровотечений по шкале HAS-BLED.

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

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

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.

Funding

This work was not supported by sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сизова Ольга Игоревна — врач-терапевт терапевтического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва» ДЗМ, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: 0009-0001-8063-2600

Моисеева Екатерина Александровна — врач-терапевт консультативного отделения ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2» ДЗМ, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: 0009-0004-5050-4220
РИНЦ SPIN-код: 3244-5642

Черняева Марина Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; доцент кафедры семейной медицины и терапии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва, Российская Федерация; врач-гериатр, заведующий гериатрическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2» ДЗМ, Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: Doctor@cherniaeva.ru
ORCID ID: 0000-0003-3091-7904
РИНЦ SPIN-код: 2244-0320

ABOUT THE AUTHORS

Olga I. Sizova — Therapist of the therapeutic department City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: 0009-0001-8063-2600

Ekaterina A. Moiseeva — Therapist of the consultation department Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: 0009-0004-5050-4220
РИНЦ SPIN-код: 3244-5642

Marina S. Cherniaeva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; Assoc. Prof., Department of the Department of Family Medicine and Therapy, Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation; geriatrician, Head of the Geriatric Department, Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: Doctor@cherniaeva.ru
ORCID ID: 0000-0003-3091-7904
РИНЦ SPIN-код: 2244-0320

Список литературы / References

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594 [Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., et al. 2020. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.)].
2. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176. Erratum in: *Eur Heart J*. 2025 Nov 3;46(41):4349. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf306.
3. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jun 24;11:967-77. doi: 10.2147/TCRM.S84210.
4. Сычев Д.А., Черняева М.С., Рожкова М.А., Моисеева Е.А., и др. Безопасность прямых оральных антикоагулянтов в лечении фибрилляции предсердий у гериатрических пациентов: фокус на клинически

значимые небольшие кровотечения. *Фарматека*. 2024;31(4):8-23. [Sychev DA, Cherniaeva MS, Rozhkova MA, Moiseeva EA, et al. Safety of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Treatment for Geriatric Patients: Focus on Clinically Relevant Non-Major Bleeding. *Farmateka*. 2024;31(4):8-23] doi: 10.18565/pharmateca.2024.4.8-23.

5. Сычев И. Н., Федина Л. В., Габриелян Д. А., и др. Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность. *Медицинский Совет*. 2022;16(17):52-64. [Sychev IN, Fedina LV, Gabrielyan DA, et al. Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in the context of polypragmasy: a course to safety. *Medical Council*. 2022;16(17):52-64. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64.

6. Фармакогенетика прямых оральных антикоагулянтов / Под ред. Шнайдер Н.А., Петровой М.М., Насыровой Р.Ф. — СПб.: Издательство ДЕАН, 2022 [Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants Edited by Shnaider NA, Petrova MM, Nasyrova RF. Saint Petersburg: DEAN Publishing House; 2022. (In Russ.)].

7. Ing Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. *Front Pharmacol*. 2016 Dec 19;7:494. doi: 10.3389/fphar.2016.00494.