

39. Poulton, E. P. Left-sided heart failure with pulmonary oedema: its treatment with the «pulmonary plus» pressure machine / E. P. Poulton, D. M. Oxon // *Lancet*. — 1936. — Vol. 228. — P. 981–983.
40. Van den Berg, P. C. M. Effect of positive pressure on venous return in volume-loaded cardiac surgical patients / P. C. M. Van den Berg, J. R. Jansen, M. R. Pinsky // *J. Appl. Physiol.* — 2002. — Vol. 92. — P. 1223–1231.
41. Vital, F. M. R. Effectiveness and safety of noninvasive ventilation for cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis. Program and abstracts of the American Thoracic Society 2007 Annual Meeting / F. M. R. Vital, K. E. A. Burns, F. Attalah et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 175. — P. A901.
42. Vital, F. M. Noninvasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema / F. M. Vital, H. Saconato, M. T. Ladeira et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008. — Vol. 3. — CD005351.
43. Winck, J. C. Efficacy and safety of noninvasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema — a systematic review and meta-analysis / J. C. Winck, L. F. Azevedo, A. Costa-Pereira et al. // *Critical. Care.* — 2006. — Vol. 10. — P. R69.

Поступила 18.07.2011

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УДК 615.015.26:616.12-052-089:615.22

Фармакогенетические основы, определяющие нежелательные лекарственные реакции у кардиохирургических больных, принимающих варфарин

Е. З. Голухова¹, С. М. Арсланбекова^{1}, Д. А. Сычев²*

¹Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва;

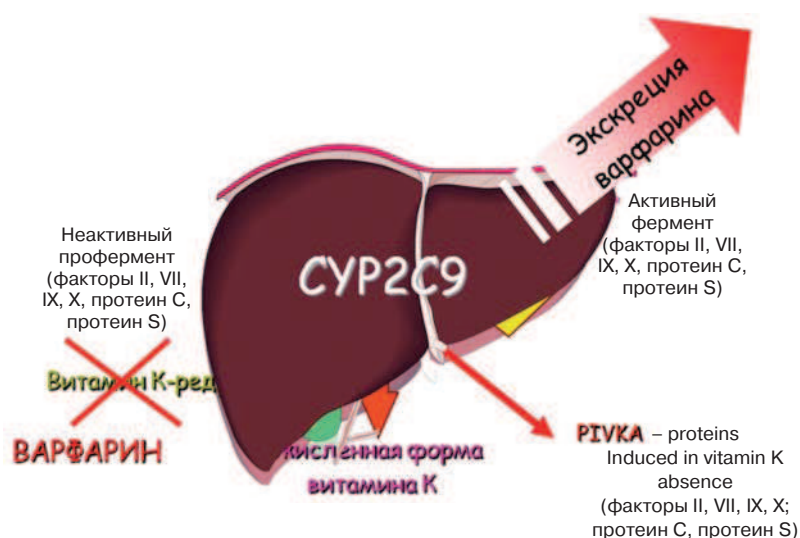
²Институт клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения, ГКБ № 23, Москва

В настоящее время одним из эффективных методов коррекции гемодинамических нарушений при пороках клапанов сердца является имплантация искусственного клапана сердца (ИКС) [1]. Реабилитация больных с ИКС, сохранение их трудоспособности во многом зависит от профилактики тромбоза протеза и тромбоэмболических осложнений. Частота развития тромбоэмболических осложнений у пациентов после протезирования аортального клапана без антикоагулянтной терапии составляет 4–12% ежегодно, еще выше этот показатель у пациентов после протезирования митрального клапана [2]. Использование непрямых антикоагулянтов, в том числе варфарина, позволяет

снизить коагуляционный потенциал крови за счет синтеза неактивных форм факторов II, VII, IX, X–PIVKA (protein induced vitamin K absence) и «погасить» реакцию системы гемостаза на присутствие инородного тела в активном кровотоке (см. рисунок).

Однако использование терапии варфарином остается в основном эмпирическим и требует тщательного мониторинга за пациентами. Кровотечения у пациентов, принимающих варфарин, наблюдаются в 7,6–26,5% случаев, а серьезные геморрагии — с частотой 0,3–4,2 на 100 пациентов ежегодно [6, 9]. Более того, время, требуемое для достижения стабильного эффекта, обычно составляет

* E-mail: xodiki10.ru@mail.ru



Механизм действия варфарина – блокада действия витамин К-зависимых факторов (Вавилова Т. В. и соавт., 2010)

6—8 нед, а недельная доза, необходимая для поддержания приемлемого уровня эффективности, без высокого риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР), превышает более чем в 5 раз [20]. При этом наиболее часто кровотечения развиваются в первый месяц после начала применения варфарина. Механизм развития кровотечений заключается в повышении концентрации орального антикоагулянта в плазме крови, увеличении чувствительности так называемого витамин К-эпоксидредуктазного комплекса (VKOR). Уменьшение поступления в организм витамина К усиливает антикоагулянтный эффект препарата, который в свою очередь ингибирует VKOR. Белки, образующиеся на фоне приема орального антикоагулянта, обладают низкой активностью в кальцийзависимых реакциях, протекающих на поверхности фосфолипидов, что и определяет антикоагулянтный эффект (проявляющийся в виде увеличения значений МНО).

Повышение значений МНО более 3,0 не дает дополнительных преимуществ в эффективности профилактики, но увеличивает риск внутричерепного кровоизлияния почти в 2,5 раза, при МНО от 4,0 до 6,0 этот риск увеличивается в 16 раз. По данным исследования ESPRIT, риск внутричерепного кровотечения возрастает в 1,37

раза при превышении МНО терапевтического диапазона на каждые 0,5. Однако не все кровотечения можно связать с повышением уровня МНО. Так, 30—40% кровотечений, в том числе больших, происходит на фоне терапевтического диапазона МНО. Увеличению уровня МНО более 4,0 на фоне применения варфарина способствуют различные факторы, учет которых может влиять на расчет риска развития кровотечений у конкретного больного [4].

Непосредственно после имплантации ИКС пациенты могут быть более чувствительными к варфарину и, следовательно, требуется более частый лабораторный контроль. У этой категории больных необходимо также учитывать сопутствующую терапию – входящие в нее лекарственные средства могут взаимодействовать с непрямыми антикоагулянтами (см. таблицу). Снижение стартовой дозы варфарина и медленный темп ее титрования позволяют избежать чрезмерной гипокоагуляции в раннем послеоперационном периоде [24]. Интенсивность терапии варфарином зависит от локализации протеза и его разновидности. Согласно рекомендациям АСС/АНА (2008 г.), для механического протеза аортального клапана требуется поддержание МНО в рамках 2,0—3,0 в случае использования двухлепестковых (двухстворчатых) протезов или в рамках

Взаимодействие не прямых антикоагулянтов с другими лекарственными средствами

Усиливают антикоагулянтное действие	Ослабляют антикоагулянтное действие
Амиодарон	Диуретики
Нестероидные противовоспалительные средства	Гормональные контрацептивы
Дигоксин	Витамин К
Эритромицин	Коэнзим Q10
Метилдофа	Меркаптопурин
Метронидазол	Ритонавир
Хинидин	Рифампицин
Цефамондол, моксалокам	Циклоспорин
Левомецетин	
Омепразол	
Хлорамфеникол	

2,5—3,5 для всех остальных дисковых клапанов. Для механического протеза митрального клапана требуется поддержание МНО в рамках 2,5—3,5 для всех типов клапанов [11].

По данным разных авторов, генетические факторы являются основной причиной 20—95% случаев всех неблагоприятных ответов (неэффективность и/или нежелательные лекарственные реакции) организма человека на лекарственные средства (ЛС) [6,9]. Эти генетические факторы, как правило, «реализованы» полиморфными участками генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике оральных антикоагулянтов. В настоящее время известно, что такие факторы являются наиболее клинически значимыми в фармакокинетическом процессе ЛС, функционирование которых зависит прежде всего от системы биотрансформации и транспортеров ЛС.

Процесс биотрансформации происходит в печени, в основном при участии изоферментов цитохрома Р-450 в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов (I фаза биотрансформации), но может также происходить с участием ферментных систем, не связанных с Р-450, таких как N-ацетил- и глюкуронозилтрансферазы (II фаза биотрансформации).

Цитохром Р-450 имеет множество изоформ — изоферментов, их выделено уже более 1000. По классификации Nebert (1987 г.) изоферменты цитохрома Р-450 принято разделять по близости (гомологии) нуклеотидной (аминокислотной) последовательности на семейства, а последние — на подсемейства. В одно из подсемейств цитохрома Р-450, СYP1С, входят изоферменты СYP2С8, СYP2С9, СYP2С18, СYP2С19. Из них СYP2С9 представляет около 20% белка цитохрома Р-450 в печени и играет наиболее важную роль в метаболизме антикоагулянтов непрямого действия (варфарина).

Изофермент цитохрома Р-450 2С9 стереоселективен и метаболизирует в основном S-варфарин, в то время как R-варфарин метаболизируется главным образом СYP3А4 и в меньшей степени СYP1А1, СYP1А2, СYP2С8, СYP2С9, СYP2С18, СYP2С19. В результате метаболизма варфарина образуются неактивные метаболиты, главным из которых является S-7-гидроксиварфарин. Однако, несмотря на различия в биотрансформации S- и R-энантиомеров, общепризнано, что именно активность СYP2С9 определяет скорость биотрансформации не прямых антикоагулянтов [5].

Для СYP2С9 характерен генетический полиморфизм. Наиболее изученными являются однонуклеотидные полиморфизмы гена СYP2С9 — «медленные» аллельные варианты СYP2С9*2 и СYP2С9*3. Эти варианты имеют аминокислотные замены CGT→TGT Arg144Cys и ATT→CTT Pе359Leu соответственно и обладают низкой активностью, что приводит к снижению скорости биотрансформации ЛС, метаболизирующихся данным изоферментом, и к повышению их концентрации в плазме крови [26]. Вследствие этого у гомозигот СYP2С9*2/*2, СYP2С9*2/*3 и СYP2С9*3/*3 метаболизм варфарина снижен в большей степени, чем у гетерозигот СYP2С9*1/*2 и СYP2С9*1/*3. Прием варфарина у носителей аллельных вариантов

CYP2C9*2 и CYP2C9*3 может увеличивать риск кровотечений в 2—3 раза, а чрезмерной гипокоагуляции (МНО > 4) — в 3—4 раза [32]. Многие авторы в своих работах показали, что у носителей «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 подобранная доза непрямых антикоагулянтов была меньше, а терапевтические значения МНО достигались быстрее по сравнению с пациентами, не несущими данных аллельных вариантов в гене [27,30].

Полиморфизм VKORC1 в настоящее время также связывают с кумаринорезистентностью и образованием так называемого фенотипа кровотечений, возникающего из-за врожденного дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания крови. VKORC1 — это небольшой трансмембранный белок, локализованный в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, который является мишенью для непрямых антикоагулянтов. Предполагают, что к возникновению кумаринорезистентности у человека привела мутация гена, кодирующего субъединицу 1 комплекса VKORC. Однонуклеотидных замен в гене VKORC1 к настоящему моменту известно более 10.

За последние годы выполнен ряд исследований, посвященных изучению влияния полиморфизма VKORC1 на фармакокинетику, фармакодинамику, клиническую эффективность и безопасность применения варфарина. G. D'Andrea и соавт. (2005 г.) изучали влияние полиморфного маркера C1173T гена VKORC1 на режим дозирования варфарина у 147 пациентов. Полиморфный маркер C1173T представлен заменой в нуклеотидной последовательности гена VKORC1 цитозина на тимин в 1173-м положении (в интроне 1), что приводит к снижению экскреции варфарина [13]. Оказалось, что у пациентов с генотипом CC подобранная доза варфарина составляла 6,2 мг/сут, у пациентов с генотипом CT — 4,8 мг/сут, у пациентов с генотипом TT — 3,5 мг/сут.

M. J. Rieder и соавт. (2005 г.) из 10 замен в промоторной зоне гена VKORC1 выделили 5 главных гаплотипов, которые определяли подобранную дозу варфарина [29]. Авторы разделили эти гаплотипы на две группы: низкие дозы варфарина (группа А, включающая гаплотипы H1 и H2) и высокие дозы варфарина (группа В, включающая гаплотипы H7, H8 и H9). Так, у пациентов с генотипом AA подобранная доза варфарина составила $2,7 \pm 0,2$ мг/сут, у пациентов с генотипом АВ — $4,9 \pm 0,2$ мг/сут, у пациентов с генотипом ВВ — $6,2 \pm 0,3$ мг/сут ($p < 0,001$). Авторы показали, что у пациентов с генотипом AA наблюдается снижение экспрессии гена VKORC1. При этом происходит снижение содержания VKORC1 в гепатоцитах, что может объяснить более низкие дозы варфарина, необходимые для данной категории пациентов. У пациентов с генотипом ВВ наблюдается обратная ситуация: повышение экспрессии гена VKORC1 приводит к более высокому содержанию VKORC1 в гепатоцитах, и следовательно, этим пациентам необходима более высокая доза варфарина.

S. L. Aquilante и соавт. (2006 г.) изучали влияние носительства генотипов по новому полиморфному маркеру G3673A гена VKORC1 на недельные дозы варфарина у 350 пациентов [10]. Оказалось, что недельная доза варфарина у пациентов с генотипом AA была достоверно ниже таковой у пациентов с генотипами AG и GG: $23,1 \pm 7$ против $32,9 \pm 11$ ($p < 0,0001$) и $45,6 \pm 17$ ($p < 0,0001$) соответственно.

Учитывая влияние аллельных вариантов CYP2C9 и VKORC1 на метаболизм варфарина, очевидным является определение данных генотипов в сочетании. N. A. Limdi и соавт. (2009 г.) наблюдали пациентов, принимающих варфарин, с аллельными вариантами CYP2C9 и VKORC1-1639G > A и 1173C > в течение 30 дней. Сочетание данных аллелей у этнических представителей белой расы, проживающих в Америке, приводило к более

высокому антикоагулянтному эффекту по сравнению с азиатами и афроамериканцами. Изменения доз варфарина в течение первых 30 дней отмечалось в 6,3% случаев у пациентов с генотипами VKORC1 и CYP2C9 [21].

В своих исследованиях Т. Р. Мойер и соавт. (2009 г.) проанализировали данные 189 пациентов, получающих варфарин [25]. Чувствительность к варфарину определялась различными сочетаниями аллельных вариантов CYP2C9 и VKORC1. Например, пациенты с аллельными вариантами CYP2C9*1*1-VKORC1(BB) были менее чувствительны к варфарину, пациенты с CYP2C9*1*1-VKORC1(AA) отличались большим разбросом показателей МНО. Следующие генетические сочетания были более чувствительны к варфарину, в порядке возрастания признака это: CYP2C9*1*2-VKORC1(AB), CYP2C9*1*3-VKORC1(AB), CYP2C9*1*2-VKORC1(AA), CYP2C9*1*3-VKORC1(AA), CYP2C9*2*2-VKORC1(AB). Авторы считают, что влияние различных сочетаний аллельных вариантов на установленные дозы варфарина более заметно по сравнению с влиянием на подбор начальных доз варфарина.

Н. S. Kim и соавт. (2009 г.) изучали влияние генетических полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 на установление терапевтических доз варфарина у пациентов после протезирования клапанов сердца [17]. На 7-е сутки после назначения варфарина у пациентов с сочетанием генотипов CYP2C9 и VKORC1 отмечались статистически значимые различия в назначенных им дозировках. Пациенты с «диким» типом CYP2C9 быстрее достигали целевого значения МНО по сравнению с пациентами с гетерозиготными вариантами CYP2C9. При генотипировании по VKORC1 у пациентов с генотипом ТТ быстрее устанавливались терапевтические дозы варфарина по сравнению с пациентами с генотипом СТ. Авторы отмечают, что значимые различия в установлении поддерживающих доз варфарина у пациентов после

имплантации ИКС также можно объяснить сопутствующей застойной сердечной недостаточностью и сочетанием различных групп лекарственных средств, влияющих на метаболизм варфарина.

В настоящее время ассоциация между носительством аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, а также генотипом AA по полиморфному маркеру G-1639(3673)A гена VKORC1 и низкими подобранными дозами варфарина, развитием эпизодов чрезмерной гипокоагуляции и кровотечений доказана не только в зарубежных [26], но и в отечественных исследованиях [2,7,8].

Нельзя не отметить, что полиморфизм гена CYP4F2 тоже влияет на биотрансформацию варфарина. По данным некоторых авторов [12, 24, 31], у носителей генотипа СС по полиморфному маркеру V 433M гена CYP4F2 отмечается низкая скорость биотрансформации витамина К до неактивных метаболитов в печени, что объясняет более высокую чувствительность этих пациентов к варфарину.

По результатам исследований, проводимых в Китае среди пациентов, принимающих варфарин в сочетании с амиодароном после имплантации ИКС, были выявлены значительные изменения доз варфарина. У больных с генотипами CYP2C9, VKORC1 3673G > A, CYP4F2 отмечались изменения дозы варфарина в 56,1% случаев. Причем генотип CYP4F2 лишь в 4% случаев влиял на подобранную дозу варфарина [12]. У пациентов с генотипами VKORC1-1639G > A, CYP2C9, EPHX1691A > G доза варфарина менялась в 76,8% случаев [14].

По некоторым данным изменения в гене VKORC1 могут приводить не только к снижению, но и к повышению подобранных доз варфарина. D. J. Harrington и соавт. (2005 г.) наблюдали 820 пациентов, принимающих варфарин, из них у 4 подобранная суточная доза составляла 25 мг и более. У 3 пациентов равновесная концентрация варфарина в плазме крови была

в пределах терапевтического диапазона (0,7—2,3 мг/л). Один пациент оказался гетерозиготным носителем замены G196 — >A. Кроме того, у пациента выявлена высокая равновесная концентрация варфарина (5,7 мг/л). Эта замена была также обнаружена у двух членов его семьи, которым не назначался данный препарат (авторы не уточняют степень родства). У других пациентов, принимавших варфарин, данная замена не найдена. Полиморфный маркер G196A представлен заменой в нуклеотидной последовательности гена, кодирующего VKORC1, гуанина на аденин в положении 196, в результате чего происходит замена в аминокислотной последовательности VKORC1 валина на метионин в положении 66 (Val66Met). Авторы предполагают, что у носителей варианта 196A должна наблюдаться высокая активность витамин К-эпоксидредуктазного комплекса, приводящая к кумаринорезистентности [16]. Очевидно, что выявление одного пациента с кумаринорезистентностью, несущего замену G196 — >A в гене VKORC1, еще не доказывает наличие ассоциации. Поэтому необходимо проведение клинических исследований с участием большего числа больных с кумаринорезистентностью и изучение фармакокинетики варфарина у этих пациентов.

Следует отметить, что полиморфизм гена VKORC1 не является единственной генетической основой кумаринорезистентности. Полиморфизм гена APOE также может определять дозу варфарина для достижения терапевтического уровня гипокоагуляции. APOE — это ген, кодирующий аполипопротеин E, локализованный на мембране гепатоцитов и осуществляющий захват ими витамина К. Так, Н. Kohnke и соавт. (2005 г.) показали, что у носителей аллеля APOE*E4 наблюдается более интенсивный захват гепатоцитами витамина К, поэтому неудивительно, что таким пациентам требовалась большая доза варфарина для достижения терапевтического уровня

гипокоагуляции [18]. Данная закономерность характерна для представителей негроидной расы, но не европеоидной и монголоидной [19].

После имплантации ИКС необходимо учитывать совместное применение лекарственных средств, субстратов и ингибиторов CYP2C9, угнетающих биотрансформацию варфарина, которые могут приводить к НЛР, вплоть до интоксикации. Например, при назначении кордарона одновременно с оральными антикоагулянтами зафиксировано увеличение протромбинового времени и времени кровотечения за счет ингибирования CYP2C9. Увеличение протромбинового времени обнаруживается спустя 3—4 дня после назначения амиодарона у больных, ранее получавших варфарин [15]. Предполагается, что амиодарон способен ингибировать метаболизм варфарина, а также снижать абсорбцию витамина К.

Y. Lu и соавт. (2008 г.) проанализировали данные 2434 пациентов, получающих варфарин в сочетании с амиодароном, в 43% ($n = 1043$) случаев МНО было в пределах терапевтического диапазона, в 34% ($n = 820$) — ниже целевого диапазона и в 23% ($n = 571$) — выше целевого диапазона. В общей сложности у 102 (4%) больных уровень МНО был выше 5. Повышение МНО более 5 при сочетанной терапии варфарина с амиодароном отмечалось в течение первых 12 нед, впоследствии пиковых повышений МНО не наблюдалось [22].

Доказано, что метаболизм системных антифунгальных препаратов, в том числе вориконазола, происходит через систему цитохрома P-450, одним изоферментом которого является CYP2C9. Вориконазол может ингибировать активность CYP2C9 и тем самым увеличивать риск кровотечения [28]. По некоторым данным, совместное применение варфарина с антибактериальными и антитромбоцитарными препаратами, такими как клопидогрел, аспирин, или другими нестероидными

противовоспалительными препаратами также приводит к усилению антикоагулянтного эффекта варфарина [23]. В то же время следует помнить об ослаблении их действия при одновременном назначении глюкокортикоидных гормонов и мочегонных средств.

Таким образом, у пациентов после имплантации ИКС определение полиморфных маркеров генов, изменения в которых могут приводить к кумаринорезистентности (VKORC1 и APOE), а также генов, изменения в которых обуславливают повышенную чувствительность к непрямым антикоагулянтам (CYP2C9, VKORC1 и CYP4F2), позволит индивидуализировать терапию непрямыми антикоагулянтами. Также у этой категории больных в раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать возможное взаимодействие варфарина с антимикробными препаратами (антибиотиками, противогрибковыми средствами), которые могут оказывать влияние на процессы биотрансформации. При назначении или отмене препаратов, влияющих на метаболизм варфарина, целесообразно проводить более строгий контроль МНО (по крайней мере 1–2 раза в неделю), с последующей коррекцией дозы не прямых антикоагулянтов.

Л и т е р а т у р а

1. Бураковский, В. И. Руководство по сердечно-сосудистой хирургии / В. И. Бураковский, Л. А. Бокерия. – М.: Медицина, 1996.
2. Кондратьева, Л. В. Рецидивы тромбозов и геморагических осложнений у больных с антифосфолипидным синдромом на фоне терапии варфарином и аспирином / Л. В. Кондратьева, Н. Л. Патрушева, Л. И. Патрушев и др. // Терапевт. архив. – 2010. – № 5. – С. 33.
3. Константинов, Б. А. Клапаносберегающие реконструктивные операции в хирургии пороков сердца / Б. А. Константинов, В. А. Прелатов, В. А. Иванов, Т. Н. Малиновская. – М.: Медицина, 1989.
4. Кропачева, Е. С. Основы терапии антагонистами витамина К для практикующих врачей / Е. С. Кропачева, Е. П. Панченко // Рус. мед. журнал. – 2009. – Т. 17, № 8. – С. 507–513.
5. Кулес, В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кулес. – М.: Реафарм, 2004. – С. 18–27, 40–47.
6. Кулес, В. Г. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии / В. Г. Кулес, Д. А. Сычев // Менеджмент здравоохран. – 2009, январь. – С. 38–40.
7. Мишин, И. В. Частота мутаций гена субъединицы CYP2C9 цитохрома P450 у больных с протезированными клапанами сердца / И. В. Мишин, Р. Н. Аляутдин, Л. Г. Климович и др. // Серд.-сосуд. забол. – 2007. – Т. 8, № 2.
8. Сироткина, О. В. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином / О. В. Сироткина, А. С. Улитина, А. Е. Тараскина и др. // Рос. кардиол. журнал. – 2004. – № 6. – С. 47–50.
9. Сычев, Д. А. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного пилотного исследования / Д. А. Сычев, И. М. Антонов, И. В. Игнатъев и др. // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 42–46.
10. Aquilante, C. L. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements / C. L. Aquilante, T. Y. Langae, L. M. Lopez et al. // Clin. Pharm. Ther. – 2006. – Vol. 79. – P. 291–302.
11. Bonow, R. O. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / R. O. Bonow, B. A. Carabello, K. Chatterjee et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. – 2008. – Vol. 118, № 15. – P. e523–661.
12. Cen, H. J. CYP4F2 rs 2108622: a minor significant genetic factor of warfarin dose in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement / H. J. Cen, W. T. Zeng, X. Y. Leng et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2010. – Vol. 70, № 2. – P. 234–240.
13. D'Andrea, G. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin / G. D'Andrea, R. L. D'Ambrosio, P. Perna et al. // Blood. – 2005. – Vol. 105, № 2. – P. 645–649.
14. Gu, Q. VKORC1-1639G>A, CYP2C9, EPHX1691A>G genotype, body weight, and age are important predictors for warfarin maintenance doses in patients

- with mechanical heart valve prostheses in southwest China / Q. Gu, Y. Kong, J. Schneede et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 66, № 12. – P. 1217–1227.
15. *Hamer, A.* The potentiation of warfarin anticoagulation by amiodarone / A. Hamer // *Circulation.* – 1982. – Vol. 65. – P. 1025–1029.
 16. *Harrington, D. J.* Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 / D. J. Harrington, S. Underwood, C. Morse // *Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 93, № 1. – P. 23–26.
 17. *Kim, H. S.* Effect of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on early-phase and steady-state warfarin dosing in Korean patients with mechanical heart valve replacement / H. S. Kim, S. S. Lee, M. Oh et al. // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 103–112.
 18. *Kohnke, H.* Warfarin dose related to apolipoprotein E (APOE) genotype / H. Kohnke, K. Sorlin, G. Granath, M. Wadelius // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 61. – P. 381–388.
 19. *Lal, S.* Influence of APOE genotypes and VKORC1 haplotypes on warfarin dose requirements in Asian patients / S. Lal, E. Sandanaraj, S. R. Jada et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 65, № 2. – P. 260–264.
 20. *Lee, C. R.* Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data / C. R. Lee, J. A. Goldstein, J. A. Pieper // *Pharmacogenetics.* – 2002. – Vol. 12. – P. 251–263.
 21. *Limdi, N. A.* Influence of CYP2C9 and VKORC1 on warfarin response during initiation of therapy / N. A. Limdi, H. Wiener, J. A. Goldstein et al. // *Blood. Cells. Mol. Dis.* – 2009. – Vol. 43, № 1. – P. 119–128.
 22. *Lu, Y.* Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up / Y. Lu, K. A. Won, B. J. Nelson et al. // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2008. – Vol. 65, № 10. – P. 947–952.
 23. *Lumholtz, B.* Sulfamethizole-induced inhibition of diphenylhydantoin, tolbutamide, and warfarin metabolism / B. Lumholtz, K. Siersbaek-Nielsen, L. Skovsted // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1975. – Vol. 17. – P. 731–734.
 24. *McDonald, M. G.* CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant / M. G. McDonald, M. J. Rieder, M. Nakano et al. // *Mol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 75, № 6. – P. 1337–1346.
 25. *Moyer, T. P.* Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience / T. P. Moyer, D. J. O’Kane, L. M. Baudhuin et al. // *Mayo Clinic. Proceedings.* – 2009. – Vol. 84, № 12. – P. 1079–1094.
 26. *Ozer, N.* The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements in an adult Turkish population / N. Ozer, N. Cam, B. Tangurek et al. // *Heart Vessels.* – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 155–162.
 27. *Peyvandi, F.* CYP2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy / F. Peyvandi, M. Spreafico, S. M. Siboni et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 75, № 3. – P. 198–203.
 28. *Purkins, L.* Voriconazole: Pharmacokinetic profile of a new azole (Abst. L-23) / L. Purkins // 6th Congress of the European Confederation of medical mycology Society.–Barcelona, 2000 // *Revista de Iberoamericana Micologia.* – 2000. – Vol. 7, № 3. – P.114.
 29. *Rieder, M. J.* Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose / M. J. Rieder, A. P. Reiner, B. F. Gage // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 22. – P. 2285–2293.
 30. *Scordo, M. G.* Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance / M. G. Scordo, V. Pengo, E. Spina et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 72. – P. 702–710.
 31. *Takeuchi, F.* A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose / F. Takeuchi, R. McGinnis, S. Bourgeois et al. // *PLoS Genet.* – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. e1000433.
 32. *Visser, L. E.* The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon / L. E. Visser, R. H. Schaik, M. M. Vliet et al. // *Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 92. – P. 61–66.

Поступила 18.07.2011