

25. Becker R.C., Bassand J.P., Budaj A. et al. Bleeding complications with the P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2933–44.
26. Held C., Asenblad N., Bassand J.P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 672–84.
27. Mahaffey K.W., Wojdyla D.M., Carroll K. et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2011; 124: 544–5.
28. Sychev D.A. Pharmacogenomics testing: clinical interpretation of outcomes. Moscow; 2011: 1–84 (in Russian).
29. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.
30. Wijns W., Kolh Ph., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2010; 31 (20): 2501–55. doi: 10.1093/eurheartj/ehq277.
31. Komarov A.L., Panchenko E.P., Donnikov A.E., Shakhmatov O.O., Dzhalilova G.V., Ilyushchenko T.A. Factors determining clinical efficacy of clopidogrel and prognosis in patients with stable form of ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2011; 2: 8–18 (in Russian).

Поступила 09.07.2013

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.22:615.015.3:616.126-089.168.1

## Особенности дозирования варфарина в условиях полифармакотерапии у пациентов после имплантации искусственных клапанов сердца

Е.З. Голухова<sup>1</sup>, С.М. Арсланбекова<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>2</sup>, Е.В. Кузнецова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) РАМН; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Центр клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ; Петровский б-р, 8, Москва, 127051, Российская Федерация; ГУЗ ГКБ № 23 им. «Медсантруд» ДЗ г. Москвы; ул. Яузская, 11, Москва, 109240, Российская Федерация

Голухова Елена Зеликовна;

Арсланбекова Серминаз Махмудовна, e-mail: xodiki10.ru@mail.ru;

Сычев Дмитрий Александрович;

Кузнецова Елена Владиславовна

**Цель.** Изучение влияния межлекарственного взаимодействия на поддерживающую дозу варфарина в раннем послеоперационном периоде в условиях полифармакотерапии.

**Материал и методы.** В исследование вошли 76 пациентов, средний возраст которых составил  $45 \pm 13$  лет. Им было выполнено протезирование клапанов сердца. На 2–4-е сутки после операции всем пациентам назначали варфарин по стандартной схеме 5 мг/сут под контролем международного нормализованного отношения (МНО). В сочетании с варфарином пациенты получали лекарственные средства (ЛС), необходимые для профилактики и лечения послеоперационных осложнений. Носительство генотипов CYP2C9 определяли методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР–ПДРФ) после предварительного выделения ДНК из цельной крови.

**Результаты.** В раннем послеоперационном периоде подобранные дозы варфарина были статистически значимо ниже, чем в позднем ( $4,4 \pm 1,8$  мг против  $5,6 \pm 2,1$  мг,  $p = 0,001$ ). В результате генотипирования выявлены статистически значимо низкие терапевтические дозы варфарина у пациентов с генотипом

CYP2C9\*1/\*1, принимающих амиодарон ( $4,4 \pm 1,8$  мг против  $5,5 \pm 2,1$  мг,  $p=0,003$ ) и преднизолон ( $3,6 \pm 1,5$  мг против  $5,1 \pm 1,9$  мг,  $p=0,020$ ). В то время как у пациентов с генотипом не CYP2C9\*1/\*1 статистически значимых различий между дозами варфарина не наблюдалось.

**Заключение.** Более низкие дозы варфарина ассоциированы только у пациентов с генотипом CYP2C9\*1/\*1, но не у пациентов-носителей генотипов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 (генотипы не CYP2C9\*1/\*1), у которых изначально имеется генетически детерминированная низкая активность изофермента CYP2C9, видимо, уже не способная снижаться под действием данных ингибиторов.

**Ключевые слова:** искусственные клапаны сердца; варфарин; полиморфизм гена цитохрома P450 2C9; антибактериальные препараты; амиодарон; преднизолон.

## Features of warfarin dosage in the condition of polypharmacotherapy in patients after the prosthetic heart valve implantation

E.Z. Golukhova<sup>1</sup>, S.M. Arslanbekova<sup>1</sup>, D.A. Sychev<sup>2</sup>, E.V. Kuznetsova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences; Roublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation;

<sup>2</sup> Center for clinical pharmacology "Scientific Center for expertise of remedies for medical application" of Ministry of Health of the Russian Federation; Petrovskiy bul'var, 8, Moscow, 127051, Russian Federation; Medsantrud State Clinical Hospital no. 23 of Moscow Department of Health, ulitsa Yauzskaya, 11, Moscow, 109240, Russian Federation

Golukhova Elena Zelikovna;

Arslanbekova Serminaz Makhmudovna, e-mail: xodiki10.ru@mail.ru;

Sychev Dmitriy Aleksandrovich;

Kuznetsova Elena Vladislavovna

**Objective.** To study the impact of drug-drug interaction on the maintenance dose of warfarin in the early postoperative period in the condition of polypharmacotherapy.

**Material and methods.** The whole of 76 patients were included in the study, mean age  $45 \pm 13$  years. All patients underwent heart valve replacement. 2–4 days after surgery warfarin was administered for all patients according to the standard scheme 5mg/day under the control of the International normalized ratio (INR). In conjunction with warfarin patients received medication needed for prophylaxis and treatment of postoperative complications. CYP2C9 genotype bearing was determined with the technique of polymerase chain reaction with the restriction fragment length polymorphism (PCR–RFLP) assay after preliminary isolation of DNA from the whole blood.

**Results.** In the early postoperative period the chosen Warfarin doses were much lower from statistical standpoint than those in late postoperative period ( $4.4 \pm 1.8$  mg vs.  $5.6 \pm 2.1$  mg,  $p=0.001$ ). As a result of genotyping the statistically significant low therapeutic Warfarin doses were determined in patients with CYP2C9\*1/\*1 genotype who took amiodarone ( $4.4 \pm 1.8$  mg vs.  $5.5 \pm 2.1$  mg,  $p=0.003$ ) and prednisolone ( $3.6 \pm 1.5$  mg vs.  $5.1 \pm 1.9$  mg,  $p=0.020$ ). But patients with non-CYP2C9\*1/\*1 genotype did not show a statistically significant difference between the doses of warfarin.

**Conclusion.** Lower warfarin doses were associated only in patients with CYP2C9\*1/\*1 genotype, but not in patients bearing CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 genotypes (non-CYP2C9\*1/\*1 genotypes), who initially have had the genetically determined low CYP2C9 isoenzyme activity, which is already apparently not able for reduction under the influence of these inhibitors.

**Key words:** prosthetic heart valve; warfarin; polymorphism of cytochrome P450 2C9 gene; antibacterial medication; amiodarone; prednisolone.

Постоянное увеличение возможностей кардиохирургических отделений приводит к росту числа больных, оперируемых по поводу клапанных пороков сердца. В нашей стране ежегодно имплантируют более 4 тыс. искусственных клапанов пациентам, страдающим пороками сердца. Сразу после хирургического вмешательства происходит активация системы гемостаза, которая требует агрессивного вмешательства

в систему свертывания в виде пожизненной антикоагулянтной терапии, в том числе применяемой в РФ, например варфарином [1]. Дисбаланс патогенетических механизмов и антикоагулянтной терапии может приводить к тромбоемболическим или геморрагическим осложнениям, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов или даже могут приводить к летальным исходам. Одними из основных

факторов, влияющих на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, являются генетические особенности. Наиболее подвержен генетическому полиморфизму изофермент цитохрома P450 CYP2C9. Данный белок имеет изоформы (CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3), характеризующиеся более низкой активностью гена CYP2C9 и являющиеся медленными метаболитами [2–7]. После имплантации искусственного клапана сердца (ИКС) необходимо учитывать и совместное применение лекарственных средств (ЛС), субстратов и ингибиторов CYP2C9, угнетающих биотрансформацию варфарина, которые могут приводить к нежелательным лекарственным реакциям вплоть до интоксикации [8–12].

Целью нашей работы являлось изучение влияния межлекарственного взаимодействия на поддерживающую дозу варфарина в раннем послеоперационном периоде в условиях полифармакотерапии.

### Материал и методы

В группу обследованных больных вошли 76 пациентов с протезированием митрального и/или аортального клапанов сердца механическими протезами третьего поколения. Сроки послеоперационного наблюдения за пациентами составили от 6 мес до 5 лет, пациенты были оперированы с 2006 по 2011 г. включительно. В табли-

це представлена клиническая характеристика групп пациентов в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9. Оценивали влияние цитохрома P450 CYP2C9 на поддерживающие дозы варфарина в условиях полифармакотерапии. Для профилактики тромботических и тромбоэмболических осложнений все пациенты на 2–4-е сутки после имплантации ИКС получали варфарин (варфарин никомед), производитель «NYCOMED DANMARK ApS» (Дания). Подбор терапевтической дозы варфарина проводили по стандартной схеме, начиная с 5 мг/сут, корректировали дозу варфарина в соответствии со значениями международного нормализованного отношения (МНО). При достижении терапевтического уровня гипокоагуляции (МНО 2,0–3,0) дозу варфарина расценивали как подобранную. До подбора эффективной дозы варфарина терапию дополняли нефракционированным или низкомолекулярным гепарином. Кроме антитромботических препаратов пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), сердечные гликозиды, антиаритмические средства, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), гормоны, антибиотики, диуретики, противогрибковые и другие ЛС, необходимые для профилактики и лечения сердечной недостаточности, а также для коррекции функций других

### Клиническая характеристика групп пациентов в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

Показатель	I группа (n = 52) CYP2C9*1/*1	II группа (n = 24) CYP2C9 не *1/*1*
Возраст, годы**	45±13	46±16
Пол, муж/жен	23/25	13/12
Артериальная гипертензия, n (%)	13 (24)	6 (24)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	5 (9)	3 (12)
Фибрилляция предсердий, n (%)	17 (32)	10 (40)
Врожденные пороки сердца, n (%)	21 (39)	15 (60)
Приобретенные пороки сердца, n (%)	32 (60)	10 (40)
Имплантация АК, n (%)	21 (39)	12 (48)
Имплантация МК, n (%)	26 (49)	13 (52)
Имплантация АК+МК, n (%)	5 (9)	1 (4)

Примечание. АК – аортальный клапан; МК – митральный клапан.

\* CYP2C9 не \*1/\*1 – генотипы CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3.

\*\* Среднее ± среднее стандартное отклонение.

органов и систем в раннем послеоперационном периоде.

В соответствии с Федеральным руководством по использованию ЛС препаратами, влияющими на биотрансформацию варфарина, считались: амиодарон, преднизолон и антибактериальные препараты. Среди пациентов с приобретенными и врожденными пороками сердца было 8 больных с сопутствующей ИБС, которым в сочетании с имплантацией ИКС было выполнено аортокоронарное шунтирование. Соответственно эти пациенты получали в сочетании с варфарином аспирин: как известно, данная комбинация препаратов повышает риск гипокоагуляции.

Критериями индивидуальной чувствительности к варфарину считались: конечная доза варфарина (в миллиграммах) перед выпиской из стационара ( $14,0 \pm 3,0$  койко-дня) и доза варфарина, которая требовалась для поддержания полученного эффекта в позднем послеоперационном периоде (от 6 мес до 5 лет после выписки). У ретроспективной части исследуемых пациентов анализ уровня гипокоагуляции в раннем послеоперационном периоде производили с помощью образцов цельной венозной крови с использованием реагента RecombiPlasTin 2G (HemosIL), международный индекс чувствительности которого составляет 1,02. Определение МНО в раннем послеоперационном периоде у проспективной части пациентов производили в образцах капиллярной крови на приборе «Protine» (International Technidyne Corporation, США). По данным производителей, в приборе используется только высокочувствительный и высокоочищенный тромбoplastин, международный индекс чувствительности (МИЧ) которого составляет 1,0 и который сопоставим с чувствительностью реагента, используемого у ретроспективной части исследуемых больных.

В исследование были включены пациенты, хорошо подготовленные к операции, то есть относящиеся к II–III функциональным классам по NYHA, без активнос-

ти ревматического процесса и эндокардита, без обострения хронических заболеваний других органов и систем. Длительность искусственного кровообращения варьировала в пределах 69–296 мин, в среднем составила  $122,7 \pm 40,6$  мин. Время пережатия аорты было 28–201 мин, в среднем –  $79,8 \pm 31,8$  мин.

Определение носительства аллельных вариантов гена CYP2C9 проводили методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР–ПДРФ), предварительно выделив ДНК из лейкоцитов крови.

### Результаты и обсуждение

Дозы варфарина, подобранные в раннем послеоперационном периоде на фоне приема дополнительных ЛС, мы сравнили с дозами варфарина, подобранными в позднем послеоперационном периоде после отмены ЛС, которые влияют на биотрансформацию варфарина ( $n=59$ ). Независимо от генетических особенностей у пациентов в раннем послеоперационном периоде подобранные дозы варфарина были статистически значимо ниже, чем в позднем ( $4,4 \pm 1,8$  мг против  $5,6 \pm 2,1$  мг,  $p=0,001$ ) (рис. 1). Генетический анализ показал, что у пациентов с аллельными вариантами CYP2C9\*1/\*1 и CYP2C9\*1/\*2 в раннем послеоперационном периоде подобранные дозы варфарина были статистически значимо

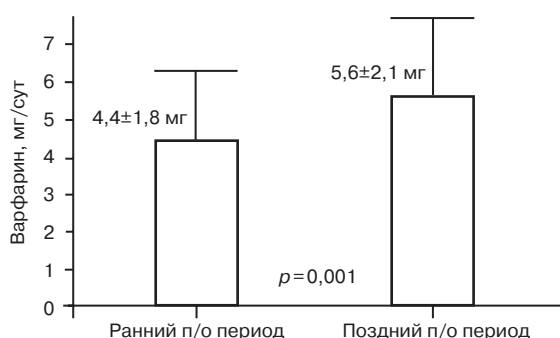


Рис. 1. Подобранные дозы варфарина у пациентов независимо от полиморфизма гена CYP2C9 в раннем и позднем послеоперационном (п/о) периоде

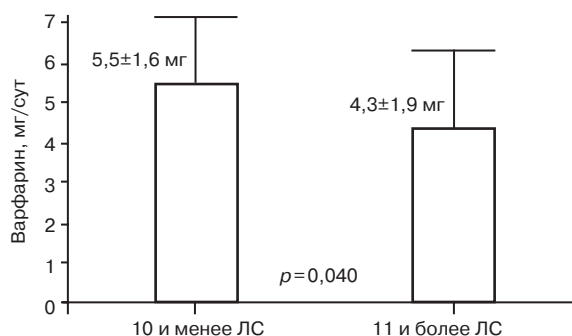


Рис. 2. Подобранные дозы варфарина у пациентов с аллельным вариантом  $CYP2C9*1/*1$ , принимающих 10 и менее, 11 и более ЛС

ниже, чем в позднем ( $4,4 \pm 1,8$  мг против  $5,5 \pm 2,1$  мг,  $p=0,003$ ), ( $4,4 \pm 1,7$  мг против  $6,2 \pm 2,4$  мг,  $p=0,054$ ) соответственно. Напротив, у пациентов с аллельным вариантом  $CYP2C9*1/*3$  подобранные дозы варфарина в раннем и позднем послеоперационном периоде статистически значимо не различались ( $3,2 \pm 1,8$  мг против  $3,6 \pm 1,2$  мг,  $p=0,651$ ).

Подбор более низких доз варфарина у пациентов с аллельными вариантами  $CYP2C9*1/*1$  и  $CYP2C9*1/*2$  в раннем послеоперационном периоде по сравнению с поздним послеоперационным периодом можно объяснить влиянием дополнительных ЛС на биотрансформацию варфарина через ингибирование активности  $CYP2C9$ . В то же время дополнительные ЛС обуславливают подбор более низких доз варфарина, в основном у пациентов с генотипом  $CYP2C9*1/*1$ , и в меньшей степени у пациентов с генотипом  $CYP2C9*1/*2$ , но не у пациентов-носителей генотипа  $CYP2C9*1/*3$ ,

у которых изначально имеется генетически детерминированная и более низкая активность изофермента  $CYP2C9$ , которая, видимо, уже не способна снижаться под действием ингибиторов.

Известно, что при проведении комплексной терапии с использованием большого количества ЛС на организм больного оказывает влияние каждое из них. Мы решили оценить влияние ЛС, назначенных в раннем послеоперационном периоде, на подобранную дозу варфарина. Пациенты после имплантации ИКС в нашем исследовании получали 6–15 наименований ЛС, что в среднем составило 11 ЛС. Рассчитав среднее количество ЛС, применяемых больными, мы разделили пациентов на две группы: принимающие 10 и менее ЛС, принимающие 11 и более ЛС. Как и следовало ожидать, у пациентов с аллельным вариантом  $CYP2C9*1/*1$  при приеме 11 и более ЛС доза варфарина была статистически значимо ниже, чем у пациентов, принимающих 10 и менее ЛС ( $p=0,040$ ) (рис. 2). Тогда как у объединенной группы пациентов  $CYP2C9$  не  $*1/*1$  (генотипы  $CYP2C9*2$  и  $CYP2C9*3$ ) количество ЛС не влияло на подобранную дозу варфарина. Расчет линейного коэффициента корреляции методом Пирсона показал, что, чем больше пациент получал дополнительных ЛС в сочетании с варфарином, тем меньше была подобранная доза варфарина в раннем послеоперационном периоде ( $r=-0,2382$ ,  $p=0,044$ ) (рис. 3). Данная корреляционная взаимосвязь также наблюдалась только у пациентов с аллельным вариантом

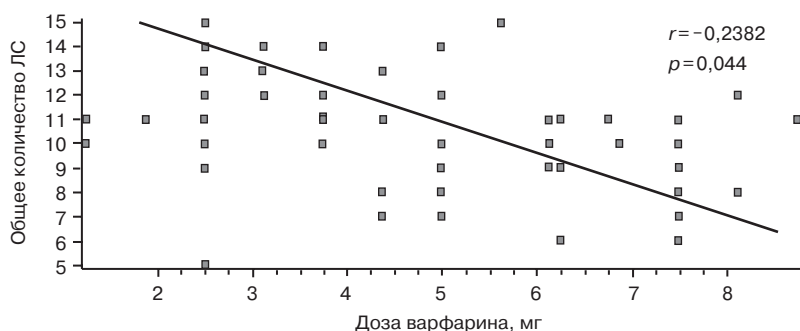


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь подобранных доз варфарина с количеством ЛС у всех пациентов независимо от генетических особенностей



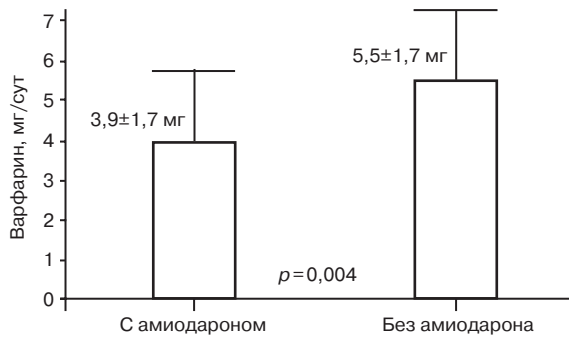


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь между длительностью антибактериальной терапии и подобранной дозой варфарина у пациентов с генотипом CYP2C9\*1/\*1

CYP2C9\*1/\*1 ( $r = -0,322$ ,  $p = 0,024$ ), но не у больных с аллельным вариантом CYP2C9 не \*1/\*1 ( $r = -0,064$ ,  $p = 0,776$ ).

Некоторые ЛС могут изменять метаболизм варфарина за счет влияния на систему цитохрома P450. В частности, к таким ЛС относятся ингибиторы CYP2C9 (антибактериальные ЛС и амиодарон) [13–15]. Так называемые ингибиторы CYP2C9 обеспечивают выраженное усиление антикоагулянтного эффекта вследствие повышения концентрации активного энантиомера в плазме крови, тем самым повышая риск кровотечения при назначении одновременно с варфарином.

Влияние антибактериальной терапии на подобранную дозу варфарина в раннем послеоперационном периоде было изучено с помощью линейного коэффициента корреляции по Пирсону. Наблюдалась слабая корреляционная взаимосвязь подобранной дозы варфарина в раннем послеопера-

ционном периоде и длительностью антибактериальной терапии у пациентов с аллельным вариантом CYP2C9\*1/\*1 ( $r = -0,300$ ,  $p = 0,035$ ) (рис. 4). Корреляционной взаимосвязи между длительностью антибактериальной терапии и подобранной дозой варфарина в раннем послеоперационном периоде у пациентов с генотипами CYP2C9 не \*1/\*1 не наблюдалось ( $r = 0,005$ ,  $p = 0,982$ ).

Сравнительный анализ был проведен между подобранными дозами варфарина у пациентов, принимавших и не принимавших амиодарон в раннем послеоперационном периоде. Независимо от генетических особенностей у пациентов, принимавших амиодарон, отмечалась тенденция к более низким дозам варфарина по сравнению с пациентами, не принимавшими амиодарон ( $4,1 \pm 1,7$  мг против  $4,8 \pm 1,9$  мг,  $p = 0,082$ ). Генотипирование показало, что у пациентов с аллельным вариантом CYP2C9\*1/\*1 подобранные дозы варфарина на фоне приема амиодарона статистически значимо ниже, чем у пациентов, не принимавших амиодарон в раннем послеоперационном периоде ( $3,9 \pm 1,7$  мг против  $5,5 \pm 1,7$  мг,  $p = 0,004$ ) (рис. 5). При этом у пациентов с аллельными вариантами CYP2C9 не \*1/\*1, принимавших и не принимавших амиодарон, значимых различий между дозами варфарина не наблюдалось ( $4,4 \pm 1,8$  мг против  $3,5 \pm 1,5$  мг,  $p = 0,192$ ).

Изучение влияния преднизолона на подобранные дозы варфарина показало, что у пациентов, независимо от генотипов, на фоне приема преднизолона доза варфарина

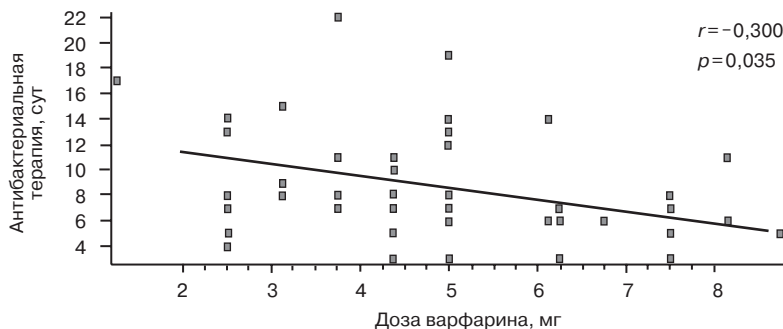


Рис. 5. Подобранные дозы варфарина у пациентов с аллельным вариантом CYP2C9\*1/\*1, принимавших и не принимавших амиодарон в раннем послеоперационном периоде

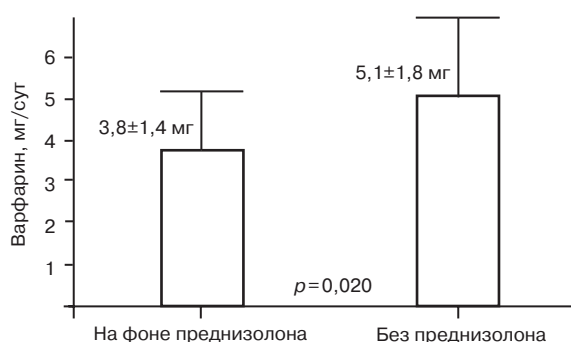


Рис. 6. Дозы варфарина пациентов с аллельным вариантом CYP2C9\*1/\*1, принимавших и не принимавших преднизолон в раннем послеоперационном периоде

статистически значимо ниже, чем без преднизолона ( $3,5 \pm 1,4$  мг против  $4,7 \pm 1,9$  мг,  $p=0,020$ ). У пациентов с аллельным вариантом CYP2C9\*1/\*1, принимающих варфарин в сочетании с преднизолоном в раннем послеоперационном периоде, подобранные дозы варфарина были статистически значимо ниже по сравнению с дозами варфарина пациентов, не принимавших преднизолон ( $3,6 \pm 1,5$  мг против  $5,1 \pm 1,9$  мг,  $p=0,020$ ) (рис. 6). В раннем послеоперационном периоде у пациентов, принимавших преднизолон, доза варфарина также была статистически значимо ниже по сравнению с дозами варфарина в позднем послеоперационном периоде после отмены преднизолона ( $3,6 \pm 1,5$  мг против  $6,3 \pm 1,7$  мг,  $p=0,001$ ). Статистически значимых различий между дозами варфарина не было выявлено у пациентов с аллельными вариантами CYP2C9 не \*1/\*1, принимавших и не принимавших преднизолон ( $3,2 \pm 1,4$  мг против  $4,1 \pm 1,8$  мг,  $p=0,411$ ) и на фоне приема и после отмены преднизолона ( $3,1 \pm 1,6$  мг против  $4,1 \pm 1,4$  мг,  $p=0,457$ ).

### Заключение

Учитывая, что прием антикоагулянтов непрямого действия у больных с имплантированными ИКС повышает риск геморрагических осложнений, приводит к снижению качества жизни и росту летальности, определение полиморфизма гена

CYP2C9 у этих больных имеет большое практическое и прогностическое значение. Наличие низкой каталитической активности цитохрома CYP2C9 делает этих пациентов более чувствительными к варфарину. Особое значение этот факт приобретает в раннем послеоперационном периоде в условиях полипрагазии, пациенты в большей степени становятся подвержены нестабильному ответу гемостатических функций на фоне приема варфарина.

### Литература

1. Вавилова Т.В. Система гемостаза у больных с механическими искусственными клапанами сердца: дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2005.
2. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Российский кардиологический журнал*. 2004; 6: 47–50.
3. Сычев Д.А. Значение фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистыми лекарственными средствами: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2006.
4. Шевела А.И., Лифшиц Г.И., Новикова Я.В., Севостьянова К.С. Фармакогенетические основы применения варфарина. *Флебология*. 2008; 2 (3): 35–7.
5. Herman D., Locatelli I., Grabnar I., Peternel P., Stegner M., Mrhar A. et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. *Pharmacogenomics J*. 2005; 5 (3): 193–202.
6. Lee S.J., Jang Y.J., Cha E.Y., Kim H.S., Lee S.S., Shin J.G. A haplotype of CYP2C9 associated with warfarin sensitivity in mechanical heart valve replacement patients. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2010. 70 (2): 213–21.
7. Yin T., Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 – rationale and perspectives. *Thromb. Res*. 2007; 120 (1): 1–10.
8. Herman D., Locatelli I., Grabnar I. et al. The influence of co-treatment with carbamazepine, amiodarone and statins on warfarin metabolism and maintenance dose. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2006; 62 (4): 291–6.
9. Huang S.M., Rowland M. The role of physiologically based pharmacokinetic modeling in regulatory review. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2012; 91 (3): 542–9. doi: 10.1038/clpt.2011.320.
10. Mattias W., Anders S., Viveka F., Mårten R., Niclas E., Peter J. Svensson. Anticoagulation control in swe-

- den: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry auricular. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2282–9.
11. *Snaith A., Pugh L., Simpson C.R.* et al. The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2008; 8 (3): 207–12.
  12. *Verhovsek M., Motlagh B., Crowther M.A.* et al. Quality of anticoagulation and use of warfarin-interacting medications in long-term care: a chart review. *BMC Geriatrics.* 2008; 8: 13.
  13. *Седов А.Н.* Длительная профилактика тромбозных осложнений варфарином в комплексной терапии фибрилляции предсердий: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
  14. *Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiriset R.* et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1095–106.
  15. *Lu Y., Won K.A., Nelson B.J., Qi D., Rausch D.J., Asinger R.W.* Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2008; 15; 65 (10): 947–52.
- References**
1. *Vavilova T.V.* Hemostasis system in patients with mechanical prosthetic heart valves. Dr. med. sci. Diss. Saint Petersburg; 2005 (in Russian).
  2. *Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.E.* et al. CYP2C9\*2 and CYP2C\*3 allele forms of the cytochrome CYP2C9 gene in population of Saint Petersburg and their clinical significance at anticoagulation therapy by warfarin. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal.* 2004; 6: 47–50 (in Russian).
  3. *Sychev D.A.* Significance of pharmacogenomics research of the biotransformation system and transporters for optimizing pharmacotherapy by cardiovascular medication. Dr. med. sci. Diss. Moscow; 2006 (in Russian).
  4. *Shevela A.I., Lifshits G.I., Novikova Ya.V., Sevost'yanova K.S.* Pharmacogenomics base for application of warfarin. *Flebologiya.* 2008; 2 (3): 35–7 (in Russian).
  5. *Herman D., Locatelli I., Grabnar I., Peternel P., Stegner M., Mrhar A.* et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. *Pharmacogenomics J.* 2005; 5 (3): 193–202.
  6. *Lee S.J., Jang Y.J., Cha E.Y., Kim H.S., Lee S.S., Shin J.G.* A haplotype of CYP2C9 associated with warfarin sensitivity in mechanical heart valve replacement patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010. 70 (2): 213–21.
  7. *Yin T., Miyata T.* Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 – rationale and perspectives. *Thromb. Res.* 2007; 120 (1): 1–10.
  8. *Herman D., Locatelli I., Grabnar I.* et al. The influence of co-treatment with carbamazepine, amiodarone and statins on warfarin metabolism and maintenance dose. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62 (4): 291–6.
  9. *Huang S.M., Rowland M.* The role of physiologically based pharmacokinetic modeling in regulatory review. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 91 (3): 542–9. doi: 10.1038/clpt.2011.320.
  10. *Mattias W., Anders S., Viveka F., Mårten R., Niclas E., Peter J. Svensson.* Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry auricular. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2282–9.
  11. *Snaith A., Pugh L., Simpson C.R.* et al. The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2008; 8 (3): 207–12.
  12. *Verhovsek M., Motlagh B., Crowther M.A.* et al. Quality of anticoagulation and use of warfarin-interacting medications in long-term care: a chart review. *BMC Geriatrics.* 2008; 8: 13.
  13. *Sedov A.N.* Long-term prophylaxis of thromboembolic complications by warfarin in complex therapy for atrial fibrillation. Master Med. Sci. Diss. Moscow; 2009 (in Russian).
  14. *Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiriset R.* et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1095–106.
  15. *Lu Y., Won K.A., Nelson B.J., Qi D., Rausch D.J., Asinger R.W.* Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2008; 15; 65 (10): 947–52.

Поступила 09.07.2013