

Возможности использования фармакогенетического подхода для коррекции антикоагулянтной терапии у больных с протезами клапанов сердца

Журавлева И. Ю.¹, Буркова Т. В., Рутковская Н. В., Горбунова Е. В., Одаренко Ю. Н., Савостьянова Ю. Ю., Гончарова И. А.

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН; ¹ЗАО НеоКор. Кемерово, Россия

Цель. Сравнительный анализ эффективности различных фармакогенетических алгоритмов дозирования варфарина, а также определение возможностей и ограничений стандартных генетических тестов для коррекции дозы варфарина в отдаленном послеоперационном периоде у 134 больных с протезами клапанов сердца, получающих антикоагулянтную терапию варфарином.

Материал и методы. Всем пациентам проводили генотипирование двух полиморфизмов гена CYP2C9: CYP2C9*2 (C430T), CYP2C9*3 (A1075C) и гена субъединицы 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К VKORC1 (G-1639A). Для сопоставления эмпирических и расчетных доз варфарина использовали формулы Gadge BF, et al., Sconce EA, et al., Anderson JL, et al., Takahashi H, et al.

Результаты. У 54 (40%) пациентов с адекватными показателями международного нормализованного отношения (МНО) — 2,0–3,0,

наибольшее соответствие получено между эмпирической дозой и рассчитанной по формуле Gadge BF, et al. У 49 (37%) пациентов с $2 > \text{MHO} > 3$ обнаружено несоответствие эмпирической и расчетной доз варфарина, а у 31 (23%) — неадекватность избранного фармакогенетического алгоритма.

Заключение. Для подбора и/или корректировки дозы варфарина целесообразно на первом этапе использовать алгоритм Gadge BF, et al. Алгоритмы дополнительного генетического тестирования нуждаются в дальнейшей разработке.

Ключевые слова: фармакогенетика; непрямые антикоагулянты; варфарин; дозирование.

Поступила 13/03–2013

Принята к публикации 23/05–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 24–28

Potential of pharmacogenetics in the correction of anticoagulant therapy among patient with prosthetic heart valves

Zhuravleva I. Yu.¹, Burkova T.V., Rutkovskaya N.V., Gorbunova E.V., Odarenko Yu.N., Savostiyanova Yu.Yu., Goncharova I.A.

Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; ¹ZAO NeoCor. Kemerovo, Russia

Aim. To compare the effectiveness of various pharmacogenetics algorithms of warfarin dosage and to identify the strengths and limitations of standard genetic tests for the warfarin dose correction during the late postoperative period among 134 warfarin-treated patients with prosthetic heart valves.

Material and methods. All patients underwent genotyping for the CYP2C9 gene polymorphisms (CYP2C9*2 (C430T) and CYP2C9*3 (A1075C) and for the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 VKORC1 (G-1639A). To compare the empirical and calculated warfarin doses, formulas by Gadge BF et al., Sconce EA et al., Anderson JL et al., and Takahashi H et al. were used.

Results. In 54 (40%) patients with adequate levels of international normalised ratio (INR; 2,0–3,0), empirical warfarin doses were the

closest to the doses calculated using the formula by Gadge BF et al. In 49 (37%) patients with $2 > \text{INR} > 3$, there was a mismatch between empirical and calculated warfarin doses, while in 31 (23%) patients, the pharmacogenetics algorithm of choice was inadequate.

Conclusion. The algorithm by Gadge BF et al. should be the first option in the process of choosing and/or correcting the dosage of warfarin. Additional pharmacogenetics algorithms require further improvement.

Key words: pharmacogenetics, indirect anticoagulants, warfarin, dosage.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 24–28

Пациенты с механическими протезами клапанов сердца — наиболее «уязвимая» категория среди всех больных, получающих постоянную антикоагулянтную терапию (АКТ). Необходимость балансировать в строго определенном терапевтическом диапазоне гипокоагуляции, сопряженная с осознанием высокого риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, с одной стороны,

и со значительными проблемами адекватного контроля показателей гемокоагуляции — с другой, значительно ухудшает качество жизни (КЖ) этой группы (гр.) больных. Если же течение порока осложнилось фибрилляцией предсердий (ФП), а попытки восстановления синусового ритма не увенчались успехом в интра- или послеоперационном периодах, проблема эффективности и безопасности

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (3842) 778616, 8 (3842) 644650;

e-mail: juravl_irina@mail.ru; golubevat87@rambler.ru

[Журавлева И. Ю.¹ — д.м.н., профессор, генеральный директор ЗАО «НеоКор», Буркова Т. В. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Рутковская Н. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Горбунова Е. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Одаренко Ю. Н. — к.м.н., зав. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Савостьянова Ю. Ю. — м.н.с. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Гончарова И. А. — к.б.н., в.н.с. лаборатории геномной медицины, н.с. лаборатории популяционной генетики «Научно-исследовательского института медицинской генетики» СО РАМН].

пожизненной АКТ становится столь же актуальной и для пациентов с биологическими клапанными протезами. Не секрет, что весьма значительной части российских больных, получающих терапию варфарином, не удается поддерживать адекватные показатели международного нормализованного отношения (МНО) на амбулаторном этапе лечения, что вызвано как низкой доступностью качественного лабораторного и/или самостоятельного контроля, так и повсеместным эмпирическим подбором дозы антикоагулянта на стационарном и, тем более, амбулаторном этапах лечения. Современный фармакогенетический подбор дозы варфарина практикуется лишь в отдельных крупных клиниках. Практически не изучены возможности использования этого метода для корректировки дозы у пациентов, получающих АКТ в течение длительного времени с нестабильным или неадекватным результатом, с осложнениями АКТ. В то же время, все более широкое внедрение фармакогенетических методов в повседневную клиническую практику заставляет задуматься о перспективности их применения для более эффективного послеоперационного ведения столь сложной когорты больных, как больные с протезами клапанов сердца.

В связи с этим целями настоящей работы явились: сравнительный анализ эффективности различных фармакогенетических алгоритмов дозирования варфарина, а также определение возможностей и ограничений стандартных генетических тестов для коррекции дозы варфарина при неадекватных показателях гемокоагуляции в отдаленном послеоперационном периоде у больных с протезами клапанов сердца.

Материал и методы

В исследование были включены 134 пациента (86 мужчин и 48 женщин) с пороками клапанов сердца (таблица 1), проживающих в г. Кемерово и Кемеровской области, русских по национальности. Возраст больных колебался от 41 до 73 лет и в среднем составил 58 лет. Причинами порока явились: ревматизм — 81,3% пациентов, синдром соединительно-тканной дисплазии (СТД) — 13,4% и инфекционный эндокардит — 4,5%. Всем больным ранее были имплантированы клапаны сердца: 104 — биологические и 30 — механические. На момент выполнения настоящего исследования сроки послеоперационного наблюдения составили от 2 до 231 мес. (в среднем $29,24 \pm 2,41$ мес.). Большинство больных имели ФП: у 66,4% наблюдали постоянную форму ФП, у 19,4% — пароксизмальную и у 6,7% — персистирующую. Лишь у 10 (7,5%) пациентов отсутствовала ФП.

Все пациенты получали варфарин в дозе, подобранной ранее эмпирическим методом. Подбор дозы начинали непосредственно после операции на стационарном этапе с 5 мг/сут. и далее корректировали в соответствии с показателями МНО, после выписки рекомендовали продолжать контроль МНО и корректировку дозы варфарина на амбулаторном этапе [2].

При выполнении контрольного обследования пациентов определяли МНО в образцах капиллярной крови при помощи портативного коагулометра CoaguChekXS («Roche», Швейцария). Получаемую в данный момент дозу варфарина расценивали, как адекватную, если она обеспечивала стабильный терапевтический уровень гипокреатинемии — МНО 2,0–3,0.

Всем пациентам проводили генотипирование двух полиморфных вариантов CYP2C9: CYP2C9*2 (C430T) /

(rs1799853), CYP2C9*3 (A1075C) / (rs1057910) и гена субъединицы 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К VKORC1 (G-1639A) / (rs9923231). Геномную ДНК выделяли из венозной крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе «ДТ-96 RealTime» («ДНК-Технология», Россия) с помощью наборов, произведенных ООО «СибДНК» (г. Новосибирск).

На основании литературных данных для сопоставления соответствия расчетных доз варфарина тем дозам, которые пациенты получали на момент обследования, использовали четыре метода расчета суточной дозы варфарина:

Формула Sconce EA, et al. [12]:

Начальная доза варфарина (мг/сут.) = $[0,628 - 0,0135 \times \text{возраст (годы)} - 0,24 \times \text{CYP2C9*2} - 0,37 \times \text{CYP2C9*3} - \text{VKORC1} + 0,0162 \times \text{рост (см)}]$ 2

где: CYP2C9 в зависимости от генотипа равен 1 при гетерозиготном носительстве аллельных вариантов (генотипы CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*1/*3), а при гомозиготном носительстве (генотипы CYP2C9*2/*2 или CYP2C9*3/*3) равен 2, а показатель VKORC1 (1639 G>A) для BB — 1, AB — 2, и AA — 3.

Формула Takahashi H, et al. [13]:

Начальная доза варфарина (мг/сут.) = $6,6 - 0,035 \times \text{возраст (годы)} + 0,031 \times \text{вес (кг)}$

Если больной является носителем аллельного варианта CYP2C9*2 (генотипы CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*2/*2), от полученной дозы необходимо отнять 1,3 мг; если является носителем аллельного варианта CYP2C9*3 (генотипы CYP2C9*1/*3 или CYP2C9*3/*3) от полученной дозы необходимо отнять 2,9 мг.

Формула Gadge BF, et al. [10]:

Начальная доза варфарина (мг/сут.) = $\exp(0,385 - 0,0083 \times \text{возраст (годы)} + 0,498 \times \text{ППТ} - 0,208 \times \text{CYP2C9*2} - 0,350 \times \text{CYP2C9*3} - 0,341 \times \text{(амиодарон)} + 0,378 \times \text{целевое МНО} - 0,125 \times \text{(статины)} - 0,113 \times \text{(раса)} - 0,075 \times \text{(женский пол)})$

Площадь поверхности тела (ППТ) вычисляют по специальным номограммам или формуле, исходя из веса и роста пациента: $\text{ППТ} = \text{вес (кг)}^{0,425} \times \text{рост (см)}^{0,725} \times 0,007184$. Если пациент принимает амиодарон или статины (флувастатин или симвастатин) в формулу подставляют 1, если нет — 0. В случае, если больной относится к европеоидной расе, в формулу необходимо подставить 1, для представителей других рас — 0; если расчет дозы варфарина выполняют для женщины, необходимо подставить 1, для мужчины — 0.

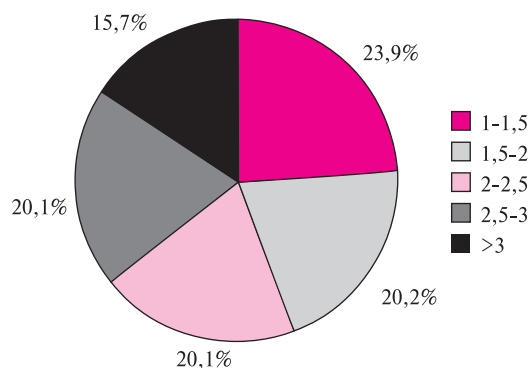


Рис. 1 Распределение пациентов с протезами клапанов сердца по уровню МНО.

Таблица 1

Характеристика оперированных пациентов

Всего пациентов, из них:	134 (100)
Мужчины (n, %)	86 (64,2)
Женщины (n, %)	48 (35,8)
Причина порока: (n, %)	
– ревматическая болезнь сердца	109 (81,34)
– инфекционный эндокардит	6 (4,48)
– СТД	18 (13,18)
– ИБС	1 (1)
Возраст	58,23±1,48 лет
Тип протеза: (n, %)	
– биологический	104 (77,6)
– механический	30 (22,4)
Сроки наблюдения	29,24±2,41 мес.
ФП: (n, %)	
– постоянная форма	89 (66,42)
– пароксизмальная форма	26 (19,4)
– персистирующая форма	9 (6,72)
– нет	10 (7,46)

Таблица 2

Средние отклонения эмпирически подобранных доз варфарина от рассчитанных по различным алгоритмам в гр больных (n=54) с показателями МНО 2,0–3,0

Алгоритм, предложенный:	Среднее отклонение (мг/сут)	% полных совпадений
Sconce EA, et al.	-1,03±0,48	29,6
Takahashi H, et al.	1,23±0,78	18,5
Gadge BF, et al.	0,14±0,52	35,2
Anderson JL, et al.	0,62±0,52	35,2

Таблица 3

Эффективность АКТ в зависимости от соотношения эмпирической и расчетной доз

Гр	Подгруппа	Соотношение эмпирической и расчетной (по Gadge B. F. et al.) доз	Количество пациентов (n, %)
II. МНО <2,0 (n=59)	II.1	эмпирическая доза варфарина ниже расчетной	39 (66,4)
	II.2	эмпирическая доза варфарина совпадает с расчетной	16 (25,6)
	II.3	эмпирическая доза варфарина выше расчетной	4 (8)
III. МНО >3,0 (n=21)	III.1	эмпирическая доза варфарина выше расчетной	10 (45)
	III.2	эмпирическая доза варфарина совпадает с расчетной	5 (20)
	III.3	эмпирическая доза варфарина ниже расчетной	7 (35)
Всего: n=80 пациентов (100%)	II.1+III.1	несоответствие эмпирической и расчетной доз варфарина	49 (61)
	II.2+III.3+	неадекватность фармакогенетического алгоритма	31 (39)
	III.2+III.3		

Формула Anderson JL, et al. [8]:

Начальная доза варфарина (мг/неделя) = 1,64 + \exp [3,984 + CYP2C9*1*1 x (0) + CYP2C9*1*2 x (-0,197) + CYP2C9*1*3 x (-0,360) + CYP2C9*2*3 x (-0,947) + CYP2C9*2*2 x (-0,265) + CYP2C9*3*3 x (-1,892) + VKORC1 (CT) x (-0,304) + VKORC1 (TT) x (-0,569) + VKORC1 (CC) x (0) + возраст x (-0,009) + мужской пол x (0,094) + женский пол x (0) + вес (кг.) x (0,003)],

где: CYP2C9 и VKORC1 равен 1, умноженный на коэффициент соответствующий генотипу; если расчет дозы варфарина выполняют для женщины, необходимо подставить 0, для мужчины — 0,094. Для установления расчетной суточной дозы варфарина полученное значение было разделено на количество дней в неделе.

Статистическую обработку выполняли методами непараметрической статистики с помощью пакета

программы Statistica 6.0. Рассчитывали значение средней арифметической величины (М) и стандартного отклонения (σ).

Результаты

Основную долю пациентов составляли лица, у которых показатели МНО были <2,0 (44,1%) (рисунок 1); у 23,9% пациентов уровень МНО находился в диапазоне 1,0–1,5; у 20,2% — 1,5–2,0. Стабильного уровня МНО в диапазоне 2,0–3,0 достигали 40,2% обследуемых; при этом на гр, демонстрирующие МНО 2,0–2,5 и 2,5–3,0, приходится равные доли пациентов — 20,1%. У 15,7% уровень МНО был >3,0.

Для дальнейшего анализа все пациенты были разделены на три гр. В I гр. вошли 54 (40,3%) пациента, у кого подобранная эмпирически доза варфарина была

адекватной, т.е. обеспечивала терапевтический диапазон гипокоагуляции в пределах 2,0–3,0. II гр. составили 59 (44%) пациентов, которым на подобранной ранее дозировке не удается достичь целевого значения МНО. В III гр. включили 21 (15,7%) пациента, у кого уровень МНО >3,0.

Для пациентов I гр. на основании вышеприведенных формул, использующих, как правило, данные генетического исследования, были рассчитаны суточные дозы варфарина, а также величины отклонения эмпирически подобранной дозы от каждой из расчетных. Оказалось, что отклонение от подобранной дозы является наименьшим при расчете по формуле, предложенной Gadge BF, et al., и составляет $0,14 \pm 0,52$ мг/сут., т.е., пациенты в среднем «недополучают» ежедневно лишь 0,14 мг варфарина, что вряд ли можно признать клинически значимым (таблица 2). При расчете по формуле Anderson JL, et al. «расхождение» было несколько больше и составило $0,62 \pm 0,52$ мг/сут. При этом использование двух этих формул продемонстрировало полное совпадение эмпирической и расчетной дозировки у 35% больных. Наибольшие отклонения наблюдали при использовании алгоритма Takahashi H, et al. — $1,23 \pm 0,78$ мг/сут., при этом расчетная доза совпадала с эмпирической лишь у 18,5% пациентов. По результатам сопоставления эмпирической дозы с рассчитанной по формуле, предложенной Sconce EA, et al., очевидно, что средние отклонения составляют — $1,03 \pm 0,48$ мг/сут., т.е. пациенты получают на 1 мг варфарина «больше, чем необходимо».

В связи с этим в настоящей работе была принята за эталон формула Gadge BF, et al., как обеспечивающая наибольшее совпадение эмпирической и расчетной доз при адекватном терапевтическом уровне гипокоагуляции. Аналогичные результаты были получены другими исследователями при выборе алгоритма подбора начальной дозы варфарина [1, 5, 6].

Во II гр. обследованных был выполнен анализ причин, по которым не удалось достичь адекватного терапевтического уровня гипокоагуляции ($\text{МНО} < 2,0$). Установлено, что 39 (66,4%) пациентов не достигают необходимого уровня за счет низкой дозы варфарина относительно рассчитанной по формуле Gadge BF, et al.; 16 (25,6%) пациентов имеют низкие показатели МНО на фоне дозы, совпадающей с расчетной, и 4 (7,8%) пациента — при дозах, превышающих расчетные (таблица 3).

В III гр. пациентов, с чрезмерными значениями гипокоагуляции ($\text{МНО} > 3,0$), 10 (45%) больных получали варфарин в дозе, превышающей расчетные значения, у 5 (20%) пациентов эмпирическая доза совпадала с расчетной, и 7 (35%) человек имели высокие значения МНО, получая дозу ниже расчетной.

Следовательно, у 49 (61%) из 80 пациента II и III гр. неадекватные показатели гипокоагуляции обусловлены неверно подобранной дозой варфарина. Однако у 20 (25%) больных значения МНО «выпадают» из терапевтического диапазона при полном соответствии эмпирической и расчетной (по Gadge BF) доз. Кроме того, 11 (14%) пациентов, составляющих подгруппы II.3 и III.3 (таблица 3), не достигают терапевтического диапазона при превышении расчетной дозы или «перешагивают» его, используя дозировку ниже расчетной. Таким образом, справедливо предполагать, что фармакогенетический подход в соответствии с алгоритмами, примененными в настоящем исследовании, окажется неэффективным

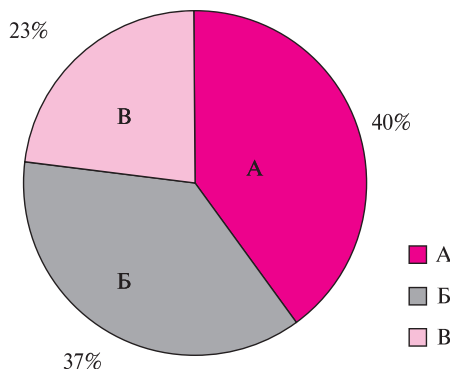


Рис. 2 Эффективность терапии варфарином в зависимости от соотношения эмпирической и расчетной доз. А — терапевтический диапазон МНО (2,0–3,0) при совпадении эмпирической и расчетной доз. Б — $<\text{МНО}>3$ при несоответствии эмпирической и расчетной доз. В — $<\text{МНО}>3$ при неадекватности избранного фармакогенетического алгоритма.

у 39% больных с неадекватными показателями гипокоагуляции. При расчете на выборку в целом доля таких пациентов составила 23%, что согласуется с данными других авторов [6, 8].

Обсуждение

В настоящее время большинство стандартов рекомендуют для реципиентов биопротезов поддержание МНО в пределах 2,0–3,0 в течение 3 мес. после операции с последующей отменой АКТ при отсутствии ФП и тяжелой декомпенсации кровообращения. В противном случае АКТ должна быть продолжена. Для носителей современных дисковых и двустворчатых моделей механических протезов рекомендовано поддержание МНО на уровне 2,0–3,0, если клапан находится в аортальной позиции, и 2,5–3,5 — если это митральный протез [3, 7, 11]. Однако дискуссии об оптимальном уровне МНО продолжаются, и многие авторы, базируясь на собственном опыте, высказывают точку зрения, не совпадающую с официальными рекомендациями [9].

В свою очередь, в настоящей работе за адекватный уровень МНО принимали значения от 2,0 до 3,0. С одной стороны, это обусловлено большей однородностью наблюдаемой гр. для целей анализа, с другой — тем, что подавляющее большинство обследованных пациентов считают уровень МНО 2,0–3,0 целевым.

При этом в терапевтический диапазон попадают лишь 40% обследованных (рисунк 2), что заставляет сделать вывод о крайне низкой эффективности АКТ у этих пациентов. Следует особо подчеркнуть, что у 37% больных наблюдаемой гр неадекватный уровень МНО обусловлен неадекватным дозированием препарата, что очевидно при сопоставлении эмпирических и расчетных доз (гр. II.1 и III.1, таблица 3). В этой гр. может быть выполнена корректировка дозирования варфарина с учетом данных генетического тестирования.

Какой алгоритм тестирования следует предпочесть? В отечественной литературе принято считать оптимальным формулу Gadge BF, et al., хотя нужно признать, что исследования в данной области немногочисленны [1, 4–6]. В настоящей работе эта формула также продемонстрировала наименьшее среднее отклонение от адекватных эмпирических дозировок и наибольший процент полных совпадений в «благополучной» I гр. Необходимо

отметить, однако, что к настоящему времени Gadge BF, et al. модифицировали разработанный ими алгоритм, введя в него дополнительные генетические показатели. В модифицированном виде он доступен на электронном ресурсе www.warfarindosing.org.

По-видимому, для использования в отечественных клиниках в качестве первоначального этапа при подборе и/или коррективке дозы варфарина допустимо использование немодифицированной формулы, требующей всего лишь трех генетических показателей. Однако при этом следует иметь в виду, что не менее чем у 20% пациентов данный алгоритм дозирования может оказаться неэффективным. В настоящей работе таких больных было 23%; зарубежные авторы, использовавшие аналогичный алгоритм, приводят цифры 22–30% [6, 8].

Генотипирование двух полиморфизмов гена CYP2C9: CYP2C9*2 (C430T) / (rs1799853), CYP2C9*3 (A1075C) / (rs1057910) и гена субъединицы 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К VKORC1 (G-1639A) / (rs9923231) целесообразно выполнять пациентам перед операцией, с фармакогенетическим подбором дозы варфарина в послеоперационном периоде. Доказано, что при этом процесс подбора ускоряется и становится более эффективным [1–4, 8, 10, 12, 13]. В этом случае пациенты, «выпадающие» из терапевтического диапазона

гипокоагуляции на фармакогенетически подобранной дозе, могут быть подвергнуты дополнительному генетическому тестированию еще на стационарном или реабилитационном этапе долечивания, а также при контрольном обследовании в любые сроки послеоперационного наблюдения. Разработка дополнительных алгоритмов генетического тестирования — задача отдельного исследования, однако можно с уверенностью утверждать, что минимальным мероприятием может быть изучение полиморфных вариантов CYP2C9*5, CYP2C9*6, а также вариантов генов GGCX/ (rs11676382) и CYP4F2/ (rs2108622), используемых в европейской электронной системе www.warfarindosing.org.

Выводы

Для подбора и/или коррективки дозы варфарина у больных с протезами клапанов сердца целесообразно внедрять в повседневную клиническую практику фармакогенетический подход с использованием алгоритма, предложенного Gadge BF, et al. [10].

Для снижения частоты «выпадения» пациентов из терапевтического диапазона гипокоагуляции при фармакогенетическом подборе дозы необходимо разрабатывать дополнительные генетические алгоритмы расчета дозирования варфарина.

Литература

1. Antonov IM. Efficacy and safety of indirect anticoagulant warfarin when dosing, based on the results of pharmacogenetic testing. PhD Thesis. Candidate. Moscow 2009; 22 p. Russian (Антонов И. М. Эффективность и безопасность применения непрямого антикоагулянта варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2009; 22 с).
2. Kozlova TV. Monitoring of treatment with oral anticoagulants. Pharmatec 2003; 3: 87–92. Russian (Козлова Т. В. Контроль за лечением оральными антикоагулянтами. Фарматека 2003; 3: 87–92).
3. Kropacheva ES, Panchenko EP. Anticoagulants of indirect action in a therapeutic clinic overview. Russian Medical Journal: an independent publication for doctors in 2009; 17 (8): 507–13. Russian (Кропачева Е. С., Панченко Е. П.. Антикоагулянты непрямого действия в терапевтической клинике: Обзор. Русский медицинский журнал: независимое издание для практикующих врачей 2009; 17 (8): 507–13).
4. Sychev DA, Kropacheva ES, Ignat'ev IV, et al. Pharmacogenetics indirect anticoagulants: the importance of genotype in enhancing the effectiveness and safety of treatment. Cardiology 2006; 7: 72–8. Russian (Сычев Д. А., Кропачева Е. С., Игнатьев И. В. и др. Фармакогенетика непрямым антикоагулянтов: значение генотипа в повышении эффективности и безопасности терапии. Кардиология 2006; 7: 72–8).
5. Sychev DA, Antonov IM, Zagrebina SV, et al. Warfarin dosing algorithms, based on the results of pharmacogenetic testing: a real opportunity to optimize pharmacotherapy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2007; 2: 59–66. Russian (Сычев Д. А., Антонов И. М., Загребина С. В. и др. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007; 2: 59–66).
6. Sychev DA, Antonov IM, Kropacheva ES, et al. Which of warfarin dosing algorithms based on the results of pharmacogenetic testing, suitable Russian patients? Cardiology 2010; 4: 35–7. Russian (Сычев Д. А., Антонов И. М., Кропачева Е. С. и др. Какой из алгоритмов дозирования варфарина, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, подходит российским пациентам? Кардиология 2010; 4: 35–7).
7. 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). JACC 2006; 48 (3): 148 p.
8. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. Circulation 2007; 116: 2563–70.
9. Bayliss A, Faber P, Dunning J, Ronald A. What is the optimal level of anticoagulation in adult patients receiving warfarin following the implantation of a mechanical prosthetic mitral valve? Interact Cardio Vasc Thorac Surg 2007; 6: 390–6.
10. Gage BF, Eby CS. Pharmacogenetics and Anticoagulant Therapy. J Thromb Thrombolysis 2003; 16 (1–2): 73–8.
11. Guidelines on the management of valvular heart disease. The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. European Heart J 2007; 2: 230–68.
12. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. Blood 2005; 106: 2329–33.
13. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. Pharmacogenet Genomics 2006; 16 (2): 101–10.