

Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса

О.А. Мубаракшина[✉], М.Н. Сомова, Г.А. Батищева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия

[✉]mubarakshina@mail.ru

Аннотация

Цель. Представить научный обзор по современным данным фармакогенетических аспектов антитромботической терапии варфарином.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) с 2000 г.

Результаты. В последние годы неуклонно растет социальная и экономическая значимость тромботических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Основными препаратами для длительной, в ряде случаев пожизненной, медикаментозной тромбопрофилактики являются оральные антикоагулянты. Несмотря на появление на фармацевтическом рынке новых пероральных антикоагулянтов прямого действия, не теряет своих позиций и антагонист витамина К варфарин. В ряде клинических ситуаций этот препарат не имеет альтернативы. Недостатком варфарина является узкий терапевтический диапазон и, в связи с этим, необходимость тщательного постоянного лабораторного мониторинга состояния свертывающей системы крови. Передозировка варфарина опасна развитием геморрагических осложнений, которые развиваются чаще в начале лечения. В связи с этим приобретает особую значимость персонализированный подход к выбору начальной дозы варфарина. При подборе дозы препарата помимо клинических факторов большое значение имеют и генетические. Определяющим может быть наличие генетических полиморфизмов генов белков, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике варфарина. Существуют алгоритмы подбора дозы варфарина, однако появляющиеся в последнее время новые данные диктуют необходимость их модификации, в том числе с учетом этнических особенностей пациентов. У лиц разной расовой принадлежности имеются особенности по вкладу различных генов и генетических полиморфизмов в проявление антикоагулянтного эффекта варфарина. Показано, что в определении генетических полиморфизмов CYP4F2 у афроамериканцев нет необходимости, тогда как для европейцев это обязательное условие. В то же время у афроамериканцев имеет значение определение генетических вариантов CYP2C rs12777823, у европейцев определять их не следует.

Заключение. Варфарин остается одним из наиболее часто назначаемых антикоагулянтов в рутинной клинической практике. Его безопасность обеспечивается индивидуальным подбором начальной и поддерживающих доз на основе алгоритмов с учетом клинических и генетических факторов. Появление новых данных о фармакогенетике варфарина позволяет максимально персонализировать подбор доз препарата, что обеспечивает эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: антитромботическая терапия, варфарин, фармакогенетика, генетический полиморфизм, CYP2C9, VKORC1, CYP4F2.

Для цитирования: Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 74–78. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190412

Lecture

Pharmacogenetics of warfarin: current status of the issue

Olga A. Mubarakshina[✉], Marina N. Somova, Galina A. Batishcheva

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

[✉]mubarakshina@mail.ru

Abstract

Aim. To provide a scientific review of current data on pharmacogenetic aspects of antithrombotic therapy with warfarin.

Materials and methods. To write this review we conducted searching for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) since 2000.

Results. In recent years a social and economic relevance of thrombotic complications in patients with cardiovascular diseases is steadily increasing. The major drugs for long-term, in some cases life-long, thromboprophylaxis are oral anticoagulants. Despite the appearance of novel direct acting oral anticoagulants on the pharmaceutical market, vitamin K antagonist warfarin does not lose its position. In a number of clinical situations this drug has no alternative. Disadvantages of warfarin include its narrow therapeutic index and therefore the need for careful continuous laboratory monitoring of the blood coagulation system. An overdose of warfarin can cause serious bleeding complications which develop more often at the beginning of treatment. For this reason, a personalized approach to selecting the initial warfarin dose is of particular importance. When selecting the drug dose along with clinical factors genetic ones are also of great importance. The presence of genetic polymorphisms in genes that control warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics can be decisive. Warfarin dosing algorithms are available, however, new data that are recently emerging, dictate the need for their modification, including taking into account ethnic characteristics of patients. Different ethnic groups have features in a contribution of various genes and genetic polymorphisms to manifestation of warfarin's anticoagulant effect. It was shown that identification of CYP4F2 genetic polymorphisms in African-Americans is not necessary, whereas for Europeans it is a prerequisite. At the same time, determining genetic variants of CYP2C rs12777823 is important for African Americans, but it should not be determined for Europeans.

Conclusions. Warfarin remains one of the most commonly prescribed anticoagulants in routine clinical practice. Its safety is ensured by individual selection of initial and maintenance doses by use of algorithms based on clinical and genetic factors. The emergence of new data on warfarin pharmacogenetics allows to personalize the drug dosing to the maximum, which ensures the efficacy and safety of anticoagulant therapy.

Key words: antithrombotic therapy, warfarin, pharmacogenetics, genetic polymorphism, CYP2C9, VKORC1, CYP4F2.

For citation: Mubarakshina O.A., Somova M.N., Batishcheva G.A. Pharmacogenetics of warfarin: current status of the issue. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 74–78. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190412

Артериальные и венозные тромбозы являются ведущей причиной смертности и инвалидизации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями во всем мире. Диагностика и лечение тромботических осложнений требуют значительных финансовых затрат, причем имеется стойкая тенденция к глобальному увеличению экономических потерь по этой причине. Венозные тромбоэмболические осложнения (тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен), протезированные клапаны сердца, различ-

ные виды ишемического инсульта, инфаркт миокарда требуют длительной антитромботической терапии. Улучшение качества диагностики, профилактики, повышение эффективности и безопасности терапии тромботических осложнений позволяют спасти жизнь многим тысячам пациентов и снизить экономические затраты благодаря предотвращению тяжелых инвалидизирующих заболеваний [1].

Основопологающим методом лечения, снижающим частоту тромботических осложнений, является продолжи-

тельное применение лекарственных средств из группы оральных антикоагулянтов. В России по состоянию на май 2019 г. зарегистрированы следующие оральные антикоагулянты [2]:

Прямого действия:

1. Ривароксабан.
2. Апиксабан.
3. Дабигатрана этексилат.

Непрямого действия:

1. Фениндион.
2. Варфарин.

Из антикоагулянтов непрямого действия в подавляющем большинстве случаев используется варфарин.

В терапевтической практике важнейшим фактором риска развития тромбозомболических осложнений, в том числе ишемического инсульта, является фибрилляция предсердий (ФП). Профилактика тромботических осложнений у пациентов с ФП – одно из наиболее значимых показаний для длительного применения оральных антикоагулянтов в рутинной клинической практике. Современные рекомендации по ведению таких пациентов в качестве антикоагулянтов рекомендуют либо антагонисты витамина К (АВК), преимущественно варфарин в подобранной дозе, либо новые пероральные антикоагулянты. Стандартом терапии считается антикоагулянт непрямого действия варфарин, который снижает риск кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП на 64% по сравнению с плацебо [3].

В рекомендациях 2018 г. по ведению пациентов с ФП у пациентов указывается на то, что использование прямых пероральных антикоагулянтов (ППАКГ), ранее называемых «новые оральные антикоагулянты», противопоказано у пациентов с механическими протезами клапанов сердца и у больных с умеренным или тяжелым митральным стенозом (чаще ревматического происхождения). Имеются ограниченные данные о применении этих препаратов у пациентов с биологическими протезами клапанов, после транскатетерного протезирования аортального клапана или реконструктивной операции на митральном клапане [4].

При установке механических протезов клапанов сердца назначение АВК обязательно и не может быть заменено ацетилсалициловой кислотой или ППАКГ. Закончившееся досрочно исследование RE-ALIGN, посвященное применению дабигатрана у больных с механическими протезами клапанов сердца, продемонстрировало увеличение риска развития тромбозомболических осложнений и кровотечений, что свидетельствовало о неэффективности и небезопасности применения дабигатрана у данной категории пациентов [5].

В целом использование ППАКГ (ривароксабана, апиксабана, дабигатрана в обеих дозах) по сравнению с варфарином сопряжено с меньшим риском жизнеугрожающих осложнений, включая внутричерепное кровоизлияние и геморрагический инсульт. В то же время абсолютное число подобных осложнений уступает числу кровотечений других локализаций, риск которых повышается при использовании любой антитромботической терапии [6–8].

Механизм действия

Механизм действия варфарина и других антикоагулянтов непрямого действия связан с ингибированием фермента витамин К-оксидоредуктазы (VKOR, англ. Vitamin K epoxide Reductase), который катализирует превращение эпоксида витамина К в активную восстановленную форму витамина К, гидрохинона витамина К. Гидрохинон витамина К является важным кофактором в γ -карбоксилировании нескольких белков, включая несколько факторов свертывания крови. Сниженная доступность гидрохинона витамина К приводит к снижению активности факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также антикоагулянтных белков С и S. На фоне лечения АВК факторы свертыва-

ния крови содержат сниженное количество карбоксиглутаминовой аминокислоты (PIVKA – белки, образующиеся при дефиците витамина К). Снижается их способность к активации в кальцийзависимых реакциях системы свертывания крови, что приводит к развитию гипокоагуляции [9].

Фармакокинетика

После абсорбции в желудке и тощей кишке варфарин на 97–99% обратимо связывается с альбумином плазмы крови. Варфарин натрия подвергается метаболизму в печени путем гидроксирования с образованием неактивных метаболитов. Варфарин представляет собой рацемическую смесь R- и S- стереоизомеров. (S)-варфарин в 2–5 раз эффективнее (R)-изомера, метаболизируется преимущественно CYP2C9. (R)-варфарин биотрансформируется другими ферментами системы цитохрома P450. Каждый из изомеров преобразуется в 2 основных метаболита. Период полураспада R-энантиомера составляет 37–89 ч, S-энантиомера – 21–43 ч [10].

Контроль эффективности и безопасности

Эффективность АВК достигается только в случае обеспечения необходимого уровня гипокоагуляции, что осуществляется путем подбора дозы препаратов под контролем показателя международного нормализованного отношения (МНО). Показатель представляет собой стандартизованное измерение протромбинового времени, которое является временем, необходимым для свертывания крови. У здоровых людей МНО приблизительно равно 1 (диапазон: 0,8–1,1). Целью терапии варфарином является достижение МНО в целевом диапазоне (чаще всего 2–3). Контроль показателя МНО позволяет определить степень антикоагулянтного действия у конкретного пациента, что крайне важно в случаях развития геморрагических осложнений или перед хирургическим вмешательством [11]. Оптимальная начальная доза может сократить время, необходимое для достижения стабильного МНО, и снизить риск наличия высокого МНО (с риском кровотечения) или низкого МНО (с риском тромбоза).

Факторами, определяющими ответ организма на начальную дозу варфарина, являются клинические (возраст, раса, масса тела, рост, пол, сопутствующие заболевания, одновременно с варфарином принимаемые лекарства, диета, состояние питания и пр.) и генетические факторы. Первоначальная доза должна быть изменена с учетом этих и любых дополнительных специфических для пациента факторов, которые могут влиять на потребность в дозе варфарина. Генетические факторы определяют до 53–54% вариабельности дозы варфарина. Клинические факторы определяют вариабельность дозы на 17–21% [12]. В одном из исследований был изучен вклад генетических факторов в сравнении с клиническими на проявление антикоагулянтного эффекта варфарина у пациентов разных этнических популяций – европейцев, азиатов и афроамериканцев. Было показано, что вне зависимости от расовой принадлежности пациентов генетические предикторы оказали большее влияние, чем клинические [13].

Генетические аспекты

В настоящее время известно, что действие варфарина генетически детерминировано. В основе генетических особенностей, обуславливающих индивидуальную чувствительность к нему, лежат одиночные нуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms – SNPs) – CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 [11].

Генотипирование индивидуальной чувствительности к варфарину осуществляется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Принцип метода основан на амплификации (многократном увеличении) определенных фрагментов ДНК. Источником генетического материала для

Диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина The range of fluctuations in the maintenance daily dose of warfarin						
Генотип VKORC1	Генотип CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5–7 мг	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг
AG	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг
AA	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг

проведения исследования обычно служит цельная кровь. Наиболее эффективным вариантом метода является ПЦР с выявлением результатов в режиме «реального времени». Это позволяет получать данные о фармакогенетических особенностях пациента в ближайшие сутки и сводить к минимуму риск развития кровотечения при подборе дозы варфарина [9].

Изоферменты CYP450, участвующие в метаболизме варфарина, включают CYP2C9, CYP3A4 и CYP1A2. Более мощный S-энантиомер варфарина метаболизируется CYP2C9, а R-энантиомер метаболизируется CYP1A2 и CYP3A4. Препараты, которые ингибируют или индуцируют CYP2C9, CYP1A2 и/или CYP3A4, могут влиять на эффективность варфарина и увеличивать или уменьшать МНО [14].

Ген CYP2C9 кодирует фермент, участвующий в метаболизме S-изомера варфарина. Полиморфизм гена CYP2C9 ассоциирован с различной функциональной активностью фермента. Генетическая вариабельность в гене CYP2C9 является хорошо известным генетическим фактором, который влияет на дозировку варфарина. Фармакогеномные алгоритмы дозирования этого препарата обычно включают тестирование на CYP2C9. Ген CYP2C9 является высокополиморфным, в Консорциуме по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CIPС) описаны более 60 (*) аллелей гена [14, 15].

Аллель CYP2C9*1 является аллелем дикого типа и связан с нормальной активностью фермента и нормальным фенотипом метаболизатора. Пациенты, имеющие наряду с аллелем CYP2C9*1 одну копию аллеля CYP2C9*2 (т.е. CYP2C9*1/*2), отличаются замедленным метаболизмом S-варфарина; гомозиготы CYP2C9*2 (обозначается как CYP2C9*2/*2) или носители как минимум одной копии CYP2C9*3 – очень медленным. Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 приводит к снижению скорости биотрансформации варфарина и высокой его концентрации в плазме крови при низкой поддерживающей дозе. Частоты аллелей CYP2C9 варьируются между различными этническими группами [16, 17]. У лиц европейского происхождения 2 наиболее распространенных варианта аллелей, ассоциированных со сниженной активностью фермента, представляют собой CYP2C9*2 (с.430С>Т; rs1799853) и *3 (с.1075А>С; rs1057910). Аллель *2 чаще встречается в кавказской (10–20%), чем в африканской (0–6%) популяции. Аллель *3 встречается реже (менее 10% в большинстве популяций). По сравнению с обычными метаболизаторами лица европейского происхождения, которые являются носителями одной или двух копий *2 или *3, более чувствительны к варфарину. Соответственно, им требуются более низкие дозы антикоагулянта. У данной категории пациентов также отмечается повышенный риск кровотечения во время начала приема варфарина [18, 19]. У афроамериканцев CYP2C9*5, *6, *8 и *11 варианты аллели способствуют изменчивости реакции пациента на варфарин [20].

В российской популяции частота генотипов по CYP2C9, соответствующих медленному метаболизаторам, составляет 20–35%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [21, 22]. Очевидно, что использование стандартной схемы подбора дозы варфарина у носителей «медленных» аллельных вариантов CYP2C9* опасно развитием

чрезмерной гипокоагуляции с высоким риском кровотечений, в том числе в начале терапии.

Генетическая изменчивость в гене VKORC1 является наиболее важным из известных факторов, влияющих на дозировку варфарина. Ген VKORC1 кодирует фермент витамина К-эпоксиэпидигидроксилазу, который катализирует ограничивающую скорость стадию рециркуляции витамина К (превращение эпоксида витамина К в витамин К). Этот фермент также является мишенью для варфарина. Поиск полиморфных локусов гена, кодирующего VKORC1, позволил выделить две группы гаплотипов, ассоциированных с низкой и высокой чувствительностью к варфарину. В исследовании R. Loebstein и соавт. [23] было показано, что у пациентов с генотипом А/А наблюдается снижение экспрессии гена, кодирующего VKORC1, что обуславливает потребность в низких дозах варфарина у этой категории пациентов. У людей с генотипом В/В повышена экспрессия гена, кодирующего VKORC1. Такие пациенты нуждаются в более высоких поддерживающих дозах варфарина.

Распространенный некодирующий вариант, VKORC1, с.-1639G>A(rs9923231), связан с повышенной чувствительностью к варфарину и более низкими дозами [14]. Полиморфизм возникает в промоторной области VKORC1 и, как полагают, изменяет сайт связывания транскрипционного фактора, что приводит к снижению экспрессии белка. В результате пациенты, начинающие терапию варфарином и имеющие по крайней мере один аллель «А» в локусе -1639, нуждаются в более низких начальных и поддерживающих дозах по сравнению с пациентами, имеющими генотип G/G в этом локусе.

Частота аллеля VKORC1, с.-1639G>A варьирует среди разных этнических групп. Это основной аллель (около 90%) в азиатских популяциях и может быть одним из факторов, способствующих снижению начальной дозы варфарина у лиц азиатского происхождения. Также часто встречается у кавказцев (около 40%) и афроамериканцев (около 14%) [24–26]. Гораздо реже миссенс-мутации в VKORC1 могут привести к устойчивости к варфарину и необходимости использования высоких доз препарата [23, 27]. В российской популяции частота генотипа АА по полиморфному маркеру G3673А гена VKORC1 составляет 13%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [28].

Ген CYP4F2 – лейкотриен В₄ омега-гидроксилаза 1, семейства цитохрома P450, кодирует фермент, участвующий в цикле витамина К как регулятор образования и активации факторов свертывания крови. Является оксидазой витамина К и важным аналогом VKORC1. В то время как VKORC1 катализирует рециркуляцию витамина К, CYP4F2 ограничивает чрезмерное накопление витамина К в печени, катализируя выработку гидроксированной формы, которая выводится из цикла витамина [29].

Известно, что генетический вариант CYP4F2*3 (с.1297С>Т, rs2108622) оказывает влияние на эффективность варфарина. Частота аллеля варианта Т составляет приблизительно 30% у кавказцев и азиатов и приблизительно 7% у афроамериканцев [30]. Считается, что фермент CYP4F2 с наличием аллеля *3 менее активен, что приводит к повышению уровня печеночного витамина К. В свою очередь, последнее требует увеличения эффективной дозы варфарина [29]. Результаты двух метаанализов продемонстрировали, что «носители Т» (индивидуумы с

генотипами СТ или ТТ) требуют увеличения дозы варфарина приблизительно на 8–11% по сравнению с индивидуумами СС. Однако показано, что генетический полиморфизм CYP4F2 не влияет на проявление действия варфарина у афроамериканцев [31, 32].

Включение варианта CYP4F2*3 в алгоритм подбора дозы варфарина повышает точность прогнозирования эффективной дозы препарата для лиц европейского или азиатского происхождения, но не для лиц африканского происхождения. CPIC рекомендует увеличить дозу варфарина на 5–10% у лиц, которые несут вариант CYP4F2*3 и не являются афроамериканцами [14].

Ген CYP2C rs12777823. Генетический вариант rs12777823, расположенный в кластере генов CYP2C, является некодирующим вариантом, связанным с уменьшением потребности в дозе варфарина у афроамериканцев. Вариант rs12777823 связан с измененным клиренсом варфарина. Пациентам с этим вариантом требуется более низкая поддерживающая доза препарата [33]. Вариант rs12777823 распространен у афроамериканцев (частота аллелей 25%), а также в других популяциях; например, среди японцев (32%) и европейцев (15%). Тем не менее влияние на терапевтическую дозу варфарина была обнаружено только для афроамериканцев. Современные алгоритмы фармакогенотипического дозирования не включают статус rs12777823, но исследования показали, что включение этого варианта улучшает алгоритм дозирования варфарина на 21% для афроамериканцев [33]. Для пациентов данной этнической группы рекомендуется снижение дозы препарата на 10–25% у лиц с генотипом rs12777823 A/G или A/A. Для лиц других расовых групп rs12777823 не должен рассматриваться даже в том случае, если проведение исследования возможно и результат известен [14].

Наиболее важными генетическими детерминантами дозирования варфарина являются генотипы VKORC1 и CYP2C9. Вклад VKORC1 в изменение потребности в дозе больше (приблизительно 30%), чем вклад CYP2C9 (обычно менее 10%) [34]. Наличие rs12777823 обычные лабораторные тесты в настоящее время не проверяют. Кроме того, обычно не тестируются аллели CYP2C9 *5, *6, *8 и *11, гены EPHX1 и GGX (принимают участие в цикле витамина К) и ген CALU (кофактор в комплексе VKOR) [35].

Однако для афроамериканцев влияние аллелей CYP2C9 *5, *6, *8 и *11 считается столь же значительным, как и влияние аллелей CYP2C9 *2 и *3 на дозировку варфарина у европейцев. Включение генотипов этих дополнительных аллелей CYP2C9 в расширенный алгоритм дозирования улучшает прогнозирование дозы варфарина у афроамериканцев [36]. Для пациентов африканского или азиатского происхождения CPIC в 2017 г. были разработаны модифицированные алгоритмы дозирования [14].

Имеются данные о влиянии генетического полиморфизма гена R353Q фактора свертывания крови VII на антикоагулянтную активность варфарина. Как известно, первоначальный рост МНО в начале действия варфарина объясняется быстрым снижением фактора VII. Возможное включение данного генетического варианта в алгоритм выбора начальной дозы варфарина требует дальнейшего изучения [37].

Наибольшую практическую пользу от генетического тестирования получают пациенты, еще не начавшие терапию варфарином. В настоящее время разработаны алгоритмы подбора дозы этого препарата с учетом множества факторов, включая и показатели фармакогенетики. Для расчета насыщающей и поддерживающей доз варфарина чаще всего используется модифицированный алгоритм Gage. Рассчитать начальную дозу по данному алгоритму можно с помощью компьютерной программы, размещенной на сайте www.warfarindosing.org, доступ на который свободен для всех пользователей [22].

Результаты фармакогенетического тестирования по CYP2C9 и VKORC1 могут прогнозировать диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина (см. табл.) [14].

Тем не менее дозирование варфарина с учетом генотипа, как правило, не рекомендуется рутинно всем пациентам [38]. Проведение фармакогенетического тестирования особенно показано пациентам из группы риска по развитию неблагоприятных побочных реакций, с отягощенным наследственным анамнезом по побочным реакциям на фармакотерапию [9]. Недавнее исследование показало, что подбор дозы варфарина с учетом генотипа действительно повышает безопасность терапии [39].

Таким образом, большой клинический опыт применения, доказанная эффективность, доступная стоимость, безальтернативность в ряде клинических ситуаций позволяют варфарину до сих пор оставаться основным антикоагулянтом для постоянного применения. Полученные в последние годы новые данные о его фармакогенетике, в том числе с учетом этнических особенностей, можно рассматривать как перспективное направление создания более эффективного алгоритма дозирования. Персонализированный подход к подбору дозы с учетом генотипа пациента позволяет увеличить приверженность больных лечению, обеспечивает высокую эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии варфарином.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015; 9: 4–52. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhenii (VTEO). Flebologia. 2015; 9: 4–52 (in Russian).]
2. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (in Russian).]
3. Wann LS, Curtis AB, January CT et al; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 104–23.
4. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2018; Mar 19.
5. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206–14.
6. Pratt NL, Ramsay E, Kalisch Ellett LM et al. Comparative effectiveness and safety of low-strength and high-strength direct oral anticoagulants compared with warfarin: a sequential cohort study. *BMJ Open* 2019; 9 (5): e026486.
7. de Souza Lima Bitar Y, Neto MG, Filho JAL et al. Comparison of the New Oral Anticoagulants and Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs RD* 2019 May 4. DOI: 10.1007/s40268-019-0274-z.]
8. Крюков А.В., Сычев Д.А., Савельева М.И. и др. Перспективы персонализации применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий на основе оценки фармакокинетики. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (1): 41–3. [Kryukov A.V., Sychev D.A., Saveleva M.I. et al. Prospects for personalized utilization of non-vitamin K anticoagulants based on the assessment of pharmacokinetics in patients with atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (1): 41–3 (in Russian).]
9. Сычев Д.А. Персонализированная антикоагулянтная терапия на основе результатов фармакогенетического тестирования. СПб: Алкорбио, 2010. [Sychev D.A. Personalizirovannaya antikoagulyantnaya terapiya na osnove rezul'tatov farmakogeneticheskogo testirovaniya. Saint Petersburg: Alkorbio, 2010 (in Russian).]
10. <https://www.pharmgkb.org>
11. Богачев В.Ю. Варфарин ...Смерть откладывается. *PMЖ*. 2013; 15: 797–803. [Bogachev V.Iu. Warfarin ...Smert' otkladyvaetsia. *RMZh*. 2013; 15: 797–803 (in Russian).]
12. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Sychev D.A., Ramenskaia G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. Klinicheskaja farmakogenetika. Moscow: GEOTAR-Media, 2007 (in Russian).]

13. Ohara M, Suzuki Y, Shinohara S et al. Differences in Warfarin Pharmacodynamics and Predictors of Response Among Three Racial Populations. *Clin Pharmacokinet* 2019. DOI: 10.1007/s40262-019-00745-5
14. Johnson JA, Caudle KE, Gong L et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102 (3): 397–404.
15. Dean L. Ed. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W et al., ed. Warfarin Therapy and VKORC1 and CYP Genotype. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
16. Sistonen J, Fuselli S, Palo JU et al. Pharmacogenetic variation at CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at global and microgeographic scales. *Pharmacogenetics and genomics* 2009; 19 (2): 170–9.
17. Solus JF, Arietta BJ, Harris JR et al. Genetic variation in eleven phase I drug metabolism genes in an ethnically diverse population. *Pharmacogenomics* 2004; 5 (7): 895–931.
18. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65 (4): 365–75.
19. Mizzi C, Dalabira E, Kumuthini J et al. A European Spectrum of Pharmacogenomic Biomarkers: Implications for Clinical Pharmacogenomics. *PLoS One* 2016; 11 (9): e0162866.
20. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90 (4): 625–9.
21. Сычев Д.А., Михеева Ю.А., Кропачева Е.С. и др. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. *Клин. медицина*. 2007; 1: 57–60.
[Sychev D.A., Mikheeva Yu.A., Kropacheva E.S. et al. Vliianie polimorfizma gena CYP2C9 na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina u bol'nykh s postoiannoï formoi fibrillatsii predserdii. *Klin. meditsina*. 2007; 1: 57–60 (in Russian).]
22. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM et al. Polymorphisms Of drug-metabolizing enzymes CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59 (4): 303–12.
23. Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood* 2007; 109 (6): 2477–80.
24. Ross KA, Bigham AW, Edwards M et al. Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. *J Human Genetics* 2010; 55 (9): 582–9.
25. Geisen C, Watzka M, Sittlinger K et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the interindividual and interethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005; 94 (4): 773–9.
26. Obayashi K, Nakamura K, Kawana J et al. VKORC1 gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80 (2): 169–78.
27. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004; 427 (6974): 537–41.
28. Загорская В.Л., Игнатъев И.В., Кропачева Е.С. и др. Полиморфный маркер G3673A гена VKORC1 – новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов. *Клин. фармакология и фармакоэкономика*. 2008; 1: 29–33.
[Zagorskaja V.L., Ignat'ev I.V., Kropacheva E.S. i dr. Polimorfnyj marker G3673A gena VKORC1 – novyj geneticheskij faktor, assotsirovannyj s razvitiem gemorragicheskikh oslozhenij pri primenении nepriamykh antikoagulyantov. *Klin. farmakologija i farmakoeconomika*. 2008; 1: 29–33 (in Russian).]
29. McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M et al. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant. *Mol Pharmacol* 2009; 75 (6): 1337–46.
30. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 2008; 111 (8): 4106–12.
31. Danese E, Montagnana M, Johnson JA et al. Impact of the CYP4F2 p.V433M polymorphism on coumarin dose requirement: systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92 (6): 746–56.
32. Liang R, Wang C, Zhao H et al. Influence of CYP4F2 genotype on warfarin dose requirement: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2012; 130 (1): 38–44.
33. Perera MA, Cavallari LH, Limdi NA et al. Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study. *Lancet* 2013; 382 (9894): 790–6.
34. Verhoef TI, Redekop WK, Daly AK et al. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77 (4): 626–41.
35. Nagai R, Ohara M, Cavallari LH et al. Factors influencing pharmacokinetics of warfarin in African-Americans: implications for pharmacogenetic dosing algorithms. *Pharmacogenomics* 2015; 16 (3): 217–25.
36. Ramirez AH, Shi Y, Schildcrout JS et al. Predicting warfarin dosage in European-Americans and African-Americans using DNA samples linked to an electronic health record. *Pharmacogenomics* 2012; 13 (4): 407–18.
37. Shaul C, Blotnick S, Deutsch L et al. The impact of R353Q genetic polymorphism in coagulation factor VII on the initial anticoagulant effect exerted by warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75 (3): 343–50. DOI: 10.1007/s00228-018-2594-2
38. Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (8): 1330–8.
39. Gage BF, Bass AR, Lin H et al. Effect of Genotype-Guided Warfarin Dosing on Clinical Events and Anticoagulation Control Among Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The GIFT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318 (12): 1115–24.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мубаракшина Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: mubarakshina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>

Сомова Марина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: somova_marina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-4098>

Батищева Галина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: bat13@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

Olga A. Mubarakshina – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: mubarakshina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>

Marina N. Somova – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: somova_marina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-4098>

Galina A. Batischeva – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: bat13@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019