

© О. И. Филиппова, А. В. Колосков, Е. В. Чернова, 2017
УДК 615.273.53:616-005.1-08:[612.115:612.115]

О. И. Филиппова, А. В. Колосков, Е. В. Чернова

РИСК РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ

Кафедра трансфузиологии (зав. — д-р мед. наук доцент А. В. Колосков), ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: варфарин, гипокоагуляция, кровотечение

O. I. Filippova, A. V. Koloskov, E. V. Chernova

Risk of development of hemorrhagic complications due to warfarin therapy

Department of transfusiology, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Key words: warfarin, hypocoagulation, haemorrhage

Несмотря на появление новых пероральных антикоагулянтов варфарин остаётся наиболее часто назначаемым лекарственным средством для лечения и профилактики тромбозомболических осложнений. Хотя препарат в последние десятилетия используется широко, подбор его клинически эффективной и безопасной дозы ещё остаётся на сегодняшний день актуальнейшей задачей для врача-клинициста. Геморрагические осложнения, связанные с неблагоприятным воздействием варфарина, описаны во многих исследованиях. Частота случаев кровотечений, ассоциированных с приёмом препарата, составляет от 7,6 до 16,5 % в год, из них опасные для жизни кровотечения происходят с частотой от 1,3 до 2,7 % [29]. Известно, что для обеспечения эффективности профилактики антагонистами витамина К и минимизации риска кровотечения, как правило, необходим уровень МНО 2–3 [36]. Риск кровотечения у людей, принимающих варфарин, при уровне МНО 2,5 составляет 5 %, а при повышении показателя МНО до 4 риск возрастает до 50 % [1, 20]. Достижение и поддержание узкого терапевтического окна МНО требует большого внимания со стороны врача.

Чрезмерная гипокоагуляция возникает в основном на ранних стадиях лечения, когда устанавливают оптимальную дозу препарата. Риск кровотечения во время 1-го месяца лечения в 10 раз выше риска на 12-месячном сроке лечения. Наиболее распространены кровотечения в желудочно-кишечном тракте, мягких тканях и мочевыводящих путях. На внутричерепные кровоизлияния приходится 15–20 % от крупных варфарин-ассоциированных кровотечений, в 90 % случаев они являются причиной смертельных кровотечений, а также инвалидности среди выживших [13].

Для прогноза риска серьезного кровотечения в ходе лечения варфарином многие исследователи изучали роль полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме витамина К и варфарина. Обнаружено более 30 генов, которые

кодируют белки, оказывающие влияние на действие варфарина, и множество однонуклеотидных полиморфных маркёров этих генов. Выявлено, что из изученных генетических полиморфизмов наибольший вклад в вариабельность действия варфарина даёт полиморфизм гена витамин К-эпоксидредуктазы субъединицы 1 (VKORC1) и гена цитохрома P 450C9 (CYP2C9) [39]. Геном VKORC1, расположенный на 16-й хромосоме в полосе P11.2, кодирует активность фермента витамин К-эпоксидредуктазы (VKOR). Фермент витамин К-эпоксидредуктаза перерабатывает витамин К-эпоксид в витамин К-гидрохинон (VitKH2), который необходим для γ -глутамилкарбоксилазы в качестве источника протонов для завершения карбоксилирования факторов свёртывания крови II, VII, IX, и X, чтобы последние стали функционально активными. Варфарин является мощным ингибитором фермента витамин К-эпоксидредуктазы.

В настоящее время известно около 10 полиморфизмов гена VKORC1 — 1639 G>A, 381 T>C, 1877A>G, 4451C>A, 2659G>C, 497C>G, 1173 C>T, 3730G>A, 6853 G>C, 7566 C>T [4, 9–11]. Перед началом варфаринотерапии из указанных полиморфизмов наиболее часто исследуют rs9923231 (1639 G>A) и rs9934438 (1173 C>T). При полиморфизме rs 9923231 в промотерной зоне в положении 1639 происходит замена гуанина на аденин. Этот полиморфизм гена VKORC1 изменяет сайт связывания с транскрипционным фактором, и гаплотип А характеризуется меньшим содержанием мРНК в печени людей. Это изменение в экспрессии гена приводит к уменьшению содержания тканевой витамин К-эпоксидредуктазы, в связи с чем пациентам, имеющим 1639 А аллель, доза варфарина необходима меньше, чем больным, имеющим аллель 1639G. У пациентов с аллелем 1639 А, наблюдается риск чрезмерной гипокоагуляции [42]. Взаимосвязь между генотипом 1639 А и риском повышенной

гипокоагуляции обнаружен только в первые месяцы лечения варфарином.

Популяционные исследования показали, что тип аллеля VKORC1–1639A, связанный с повышенной чувствительностью к варфарину, преобладает у людей азиатского происхождения, аллель VKORC1–1639G, связанный с низкой чувствительностью к варфарину, преобладает у выходцев из Африки [29]. Частота встречаемости полиморфизмов гена VKORC1 у китайцев, принимающих варфарин, значительно отличается от таковой у людей белой расы. Генотипы AA, AG и GG у китайцев наблюдались с частотой 80, 18 и 2,7 % соответственно, а у пациентов белой расы — 14, 47 и 39 % соответственно, что согласуется с клиническими наблюдениями — китайцам требуются меньшие дозы варфарина, чем европейцам для достижения той же степени антикоагуляции [20]. Второй по значимости полиморфизм в интронной области гена VKORC1 rs9934438 (1173 C>T) также ассоциирован с существенным снижением активности фактора VII и соответствующим изменением МНО в ходе лечения варфарином [8].

S-варфарин конвертируется преимущественно в печени в 7-гидрокси-S-варфарин с помощью цитохрома CYP2C9. 7 гидрокси-S-варфарин элиминируется из организма. Цитохром P450 2C9 (CYP2C9) кодируется геном CYP2C9, который расположен на 10-й хромосоме в полосе q23.33. Клинически важные нуклеотидные последовательности CYP2C9 находятся в положениях 430, 818 и 1075. В настоящее время известны 6 полиморфных вариантов генов, кодирующих CYP2C9. Наиболее распространённым в популяции является так называемый дикий тип, первый аллельный вариант — CYP2C9*1, при котором скорость метаболизма варфарина стандартна. Обладателей подобного генотипа принято называть «распространёнными» метаболиторами. В отличие от них, носители других вариантов полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 являются «медленными» метаболиторами, обладающими примерно 12 % и 5 % ферментативной активности «дикого» типа [11,17]. Изменение цитозина на тимидин в положении 430 (430 C>T, rs1799853), известное как аллель CYP2C9*2, кодирует белок с цистеином вместо аргинина в остатке 144 с уменьшенной активностью фермента (Arg-144Cys). Изменение аденина на цитозин в позиции 1075 (1075 A> C, rs1057910), известное как аллель CYP2C9*3, кодирует белок с лейцином вместо изолейцина в остатке 359 с минимальной ферментативной активностью (Ile359Leu). Отсутствие аденина в положении 818 (818 delA, rs9332131), известное как аллель *6, приводит к образованию фермента с минимальной активностью. Снижение активности цитохрома, при гомозиготных вариантах до 90 %, приводит к замедлению элиминации варфарина из организма, повышению его концентрации в плазме крови, увеличивая МНО выше целевого терапевтического уровня и вероятность кровотечений. Пациенты с вариантными аллелями могут быть подвержены чрезмерной гипокоагуляции при интеркуррентных заболеваниях или при замене лекарственных препаратов, особенно, если другой препарат конкурентно метаболизируется системой цитохрома P-450 [38].

По данным ряда авторов [22, 27], частота серьезных кровотечений у пациентов с вариантами генотипов CYP2C9 примерно в 3 раза больше, по сравнению с генотипом «дикого» типа, особенно в начале курса лечения [28]. По данным J. Yang и соавт. [42], CYP2C9*3 является основным генетическим фактором риска развития геморрагических осложнений

при применении варфарина. На ассоциацию между полиморфизмами CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и повышенным риском чрезмерной коагуляции и кровотечений у пациентов, получающих варфарин, указывают M.Higashi и соавт. [18]. Риск избыточной гипокоагуляции увеличивается при одновременном полиморфизме в гене CYP2C9 и VKORC1, по сравнению с пациентами, не имеющими ни одного полиморфного маркера или с только одним полиморфизмом [33].

Популяционные исследования [20, 38] показали, что вариант CYP2C9*2 отсутствует у китайцев и эскимосов, но имеется у коренных канадцев, индейцев и европейцев с частотой 0,03, 0,08 и 0,15 % соответственно. В Японии вариант CYP2C9*2 отсутствует, а частота варианта CYP2C9*3 низкая, по сравнению с израильскими евреями. Хотя частоты аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у индийцев похожи на те, что у европейцев, аллель CYP2C9*2 встречается очень редко или отсутствует у азиатского населения, включая Китай, Малайзию, Японию и Корею. CYP2C9*5 найден только у афро-американцев, среди которых около 3 % имеют данный аллельный вариант, однако при этом активность фермента CYP2C9 составляет 8–18 % от активности его «дикого» типа, и поэтому не объясняет необходимость больших доз варфарина у афро-американцев. При наличии аллеля CYP2C9*3 пациенты нуждаются в меньших дозах варфарина.

Открытие гена CYP2C9, кодирующего цитохром P450 2C9, произошло в конце 1990-х годов, гена VKORC1 — в 2004 г. С этого времени для эффективного дозирования варфарина разработаны несколько алгоритмов, основанных на генетических особенностях пациента. Результаты клинических испытаний эффективности генетических алгоритмов в улучшении результатов контроля антикоагулянтной терапии варфарином противоречивы [2–4, 9, 10, 39]. Последние исследования выявили их недостатки и поставили под сомнение значимость таких алгоритмов [5]. Кроме того, некоторые исследования [30, 31] поставили под сомнение экономическую эффективность такой стратегии. Чаше стали обсуждать влияние клинических факторов. S.Kimmel и соавт. [21] провели сравнительное изучение эффективности генотип-ориентированного алгоритма и алгоритма с учетом клинических данных пациентов. Авторы продемонстрировали, что дозирование варфарина, основанное на генотипировании, не улучшает контроль антикоагулянтной терапии варфарином в течение первых 4 нед.

К факторам риска развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии варфарином относят пожилой возраст, лекарственные взаимодействия препаратов, наличие в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений и сопутствующие заболевания, такие как цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, заболевания печени и алкоголизм [41]. Доказано, что злоупотребление алкоголем увеличивает риск больших кровотечений в 2,7 раза [26]. Похожие результаты получили D.Schauer и соавт. [34]: у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и принимающих наркотики, риск внутричерепных кровотечений был в 2,5 раза выше. По данным Y.Roth и соавт. [32], сочетание исследования на генетические полиморфизмы и опроса пациента о приеме алкогольных напитков позволяет лучше контролировать лечение варфарином.

У пожилых пациентов наличие нескольких хронических заболеваний и связанная с этим полипрагмазия осложняет проведение антикоагулянтной терапии. Большое количество лекарств усугубляет риск побочных эффектов при лечении

варфарином и лекарственных взаимодействий [19]. Пожилые пациенты более чувствительны к варфарину, что связано в том числе с уменьшением печени с возрастом и снижением её способности к выработке белков свёртывания крови и выведению из организма варфарина [40]. Проводили сравнительное изучение влияния возраста на риск кровотечений (до 65 лет, до 75 лет, до 80 лет и старше). По данным одних авторов [15], риск кровотечения увеличивается с возрастом, другие исследователи [37] не находили статистически достоверных различий. По результатам исследования M. Fang и соавт. [15], среди пациентов с фибрилляцией предсердий каждое следующее десятилетие в возрасте связано с относительным увеличением частоты кровотечений в 1,3 раза. В частности, частота внутримозговых кровоизлияний, связанных с антикоагулянтной терапией, существенно выше у людей старше 80 лет. Особенно высок риск травматических внутримозговых кровотечений у пожилых людей, принимающих антикоагулянты, при падениях.

Одновременная терапия аспирином увеличивает риск кровотечений более чем в 2 раза [7]. Рандомизированных контролируемых исследований по выявлению взаимосвязи между приёмом других лекарственных препаратов на фоне лечения варфарином со значимыми геморрагическими осложнениями нами не встретилось. Известно, что фармакодинамика варфарина может изменяться под действием лекарств, влияющих на витамин К или факторы свёртывания крови. К ним относятся и диуретики, приём которых при выраженном гиповолемическом действии может привести к повышению концентрации факторов свёртывания крови. На концентрацию варфарина в плазме влияют множество препаратов: холестирамин (снижает желудочно-кишечное всасывание варфарина), амиодарон, флуконазол, флувастатин, флувоксамин, изониазид, ловастатин, фенилбутазон, сертралин, циметидин, хлорамфеникол (ингибируют печёночные микросомальные ферменты CYP2C9), рифампицин и секобарбитал (являются индукторами CYP2C9, и эффект варфарина может снижаться). Хинолоны ингибируют микросомальные ферменты CYP1A2, а макролиды — CYP3A4. Азолы (метронидазол, флуконазол, триметоприм сульфаметоксазол, миконазол и вориконазол) также считаются ингибиторами CYP1A2 или CYP3A4 и повышают концентрацию варфарина. При одновременном применении варфарина и других лекарств, влияющих на свёртывание крови (в том числе клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол), большинство нестероидных противовоспалительных препаратов (за исключением низких доз ингибиторов ЦОГ-2), пенициллинов в высоких дозах повышается риск кровотечений.

Влияние пола на риск серьёзного кровотечения у людей при лечении варфарином изучалось в нескольких крупных исследованиях. Однако полученные данные противоречивы. Исследователи из Швеции обнаружили, что у мужчин в 2,8 раза выше частота тяжёлых кровотечений [24], а в США выявили небольшое, но статистически значимое увеличение риска больших кровотечений у женщин [35]. Большинство авторов не обнаружили существенной связи между полом и риском серьёзного кровотечения [7, 16, 23, 34, 37].

Сопутствующие заболевания могут как усилить действие препарата, так и снизить его. Гепатоцеллюлярные повреждения приводят к увеличению чувствительности к варфарину вследствие снижения синтеза факторов свёртывания и снижения метаболизма варфарина. При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен, а при хронической почеч-

ной недостаточности (ХПН) или нефротическом синдроме повышается концентрация свободной фракции варфарина в плазме крови, и эффект варфарина усиливается. Выявлено, что риск серьёзных кровотечений у пациентов с ХПН повышается в 2,6 раза [27]. Гиперметаболические состояния (гипертиреоз или гипертермия) повышают темп распада витамин К-зависимых факторов свёртывания и увеличивают чувствительность к варфарину. Для прогноза кровотечения рекомендуют учитывать наличие анемии, артериальной гипертензии и инсульта в анамнезе [14], мерцательной аритмии, сахарного диабета [41]. Причина ассоциации серьёзных кровотечений на фоне варфаринотерапии с некоторыми указанными заболеваниями неизвестна, но, возможно, связана с изменчивостью метаболизма варфарина или использованием пациентом нескольких препаратов одновременно.

Для прогнозирования риска антикоагулянт-ассоциированных кровотечений разработаны несколько схем балльной оценки, такие как OBRI, HAS-BLED, ATRIA [6, 12, 25] и др. Индекс риска кровотечения в схеме OBRI зависит от возраста (65 лет старше), наличия желудочно-кишечных кровотечений, инсульта в анамнезе, одного и более специфических коморбидных состояний (тяжёлой анемии, инфаркта миокарда, почечной недостаточности, сахарного диабета). Схема HAS-BLED учитывает наличие у пациента артериальной гипертензии, нарушений функций почек, печени, инсульта, кровотечения в анамнезе или предрасположенности к нему, лабильное МНО, возраст старше 65 лет, приём наркотиков и (или) алкоголя одновременно. Каждая позиция оценена как 1 балл. Пациенты, имеющие 3 балла и более, относятся к высокому риску. Схема ATRIA включает такие факторы, как анемия (3 балла), тяжёлые заболевания почек (3 балла), возраст старше 75 лет (2 балла), предыдущие кровотечения (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл). 5 баллов и выше указывают на высокий риск геморрагических осложнений.

Из проведённого обзора литературы видно, что для стратификации риска кровотечений при лечении варфарином много внимания уделяется генетической предрасположенности, сопутствующим заболеваниям, факту кровотечений в анамнезе. Однако нет данных о роли врожденных коагулопатий в возникновении антикоагулянт-ассоциированных кровотечений. Исследование пациентов на выявление частоты врожденных коагулопатий при геморрагических осложнениях, возможно, внесут свой вклад в повышение безопасности антикоагулянтной терапии.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

1. Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Щикота А.М., Ялымов А.А. Место Варфарина в лечении и профилактике тромбоэмболий // Российский медицинский журнал. 2011. № 26. С. 1648–1651 [Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Shchikota A.M., Yalymov A.A. Mesto Varfarina v lechenii i profilaktike tromboembolii // Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2011. № 26. P. 1648–1651].
2. Румянцев Н.А., Сычёв Д.А., Кукес В.Г. Перспективы индивидуализации применения и дозирования пероральных антикоагулянтов и статинов у пациентов в рутинной клинической практике // Клин. фармакол. и терапия. 2015. Т. 96, № 6. С. 1065–1068 [Rumyantsev N.A., Sychev D.A., Kukes V.G. Perspektivy individualizatsii primeneniya i dozirovaniya peroral'nykh antikoagulyantov i statinov u patsientov v rutinnoi klinicheskoi praktike // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2015. Vol. 96, № 6. P. 1065–1068].

3. Шевела А.И., Лифшиц Г.И., Новикова Я.В., Севостьянова К.С. Фармакогенетические основы применения варфарина // *Флебология*. 2008. № 3. С. 35–37 [Shevela A.I., Lifshits G.I., Novikova Ya.V., Sevost'yanova K.S. Farmakogeneticheskie osnovy primeneniya varfarina // *Flebologiya*. 2008. № 3. P. 35–37].
4. Anderson J.L., Horne B.D., Stevens S.M. et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation // *Circulation*. 2007. Vol. 116. P. 2563–2570.
5. Baker W.L., Johnson S.I. G Pharmacogenetics and oral anti-thrombotic drugs // *Current Opinion in Pharmacology*. 2016. Vol. 27. P. 38–42.
6. Beyth R.J., Quinn L.M., Landefeld C.S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin // *Amer. J. Med.* 1998. Vol. 105, № 2. P. 91–99.
7. Bloomfield H.E., Taylor B.C., Krause A. et al. Safe and effective anticoagulation in the outpatient setting : a systematic review of the evidence. VA Evidence-based Synthesis Program (ESP) Medical Center Washington (DC) : Department of Veterans Affairs (US). Washington, 2011. P. 20
8. Bodin L., Verstuyft C., Tregouet D.A. et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity // *Blood*. 2005. Vol. 106, № 1. P. 135–140.
9. Burmester J.K., Berg R.L., Yale S.H. et al. A randomized controlled trial of genotype-based Coumadin initiation // *Genet Med*. 2011. Vol. 13. P. 509–518.
10. Caraco Y., Blotnick S., Muszkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 83. P. 460–470.
11. Crespi C., Miller V. The R144C change in the CYP2C9*2 allele alters interaction of the cytochrome P450 with NADPH: cytochrome P450 oxidoreductase // *Pharmacogenetics*. 1997. Vol. 7. P. 203–210.
12. Donze J., Clair C., Hug B. et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy // *Amer. J. Med.* 2012. Vol. 125, № 8. P. 773–778.
13. Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages // *Amer. J. Med.* 2007. Vol. 120, № 8. P. 700–705.
14. Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. P. 395–401.
15. Fang M.C., Go A.S., Hylek E.M. et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006. Vol. 54. P. 1231–1236.
16. Gombert-Maitland M., Wenger N.K., Feyzi J. et al. Anticoagulation in women with non-valvular atrial fibrillation in the stroke prevention using an oral thrombin inhibitor (SPORTIF) trials // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27, № 16. P. 1947–1953.
17. Haining R., Hunter A., Veronese M. et al. Allelic variants of human cytochrome P4502C9 : baculovirus-mediated expression purification, structural characterisation, substrate stereoselectivity and prochiral selectivity of the wild-type and I359L mutant forms // *Arch. Biochem. Biophys.* 1996. Vol. 333, № 2. P. 447–458.
18. Higashi M.K., Veenstra D.L., Kondo L.M. et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy // *J.A.M.A.* 2002. Vol. 287, № 13. P. 1690–1698.
19. Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiris R. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165, № 10. P. 1095–1106.
20. Kamali F., Pirmohamed M. The future prospects of pharmacogenetics in oral anticoagulation therapy // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 61, № 6. P. 746–751.
21. Kimmel S.E., French B., Kasner S.E. et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, № 24. P. 2283–2293.
22. Limdi N.A., McGwin G., Goldstein J.A. et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 83, № 2. P. 312–321.
23. Lind M., Boman K., Johansson L. et al. Thrombomodulin as a marker for bleeding complications during warfarin treatment // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169, № 13. P. 1210–1215.
24. Lindh J.D., Holm L., Dahl M.L. et al. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2008. Vol. 5, № 2. P. 151–159.
25. Lip G.Y., Frison L., Halperin J.L. et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation : the HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly) score // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57, № 2. P. 173–180.
26. McMahan D.A., Smith D.M., Carey M.A. et al. Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin // *J. Gen. Intern. Med.* 1998. Vol. 13. P. 311–316.
27. Meckley L.M., Wittkowsky A.K., Rieder M.J. et al. An analysis of the relative effects of VKORC1 and CYP2C9 variants on anticoagulation related outcomes in warfarin-treated patients // *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 100, № 2. P. 229–239.
28. Mohamed H.A., Johnson S.J., Johnson A. Clopidogrel and warfarin pharmacogenetic tests: what is the evidence for use in clinical practice? // *Curr. Opin. Cardiol.* 2013. Vol. 28, № 3. P. 305–314.
29. Moyer T.P., O'Kane D.J., Linnea M. et al. Warfarin sensitivity genotyping : a review of the literature and summary of patient experience // *Mayo Clin. Proc.* 2009. Vol. 84, № 12. P. 1079–1094.
30. Patrick A.R., Avorn J., Choudhry N.K. Cost-effectiveness of genotype-guided warfarin dosing for patients with atrial fibrillation // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2009. Vol. 2. P. 429–436.
31. Pink J., Pirmohamed M., Lane S. et al. Cost-effectiveness of pharmacogenetics-guided warfarin therapy vs. alternative anticoagulation in atrial fibrillation // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 95. P. 199–207.
32. Roth J.A., Bradley K., Thummel K.E. et al. Alcohol misuse, genetics, and major bleeding among warfarin therapy patients in a community setting // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2015. Vol. 24, № 6. P. 619–627.
33. Schalekamp T., Brassé B.P., Roijers J.F. et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 80. P. 13–22.
34. Schauer D.P., Moomaw C.J., Wess M. et al. Psychosocial risk factors for adverse outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving warfarin // *J. Gen. Intern. Med.* 2005. Vol. 20, № 12. P. 1114–1119.
35. Shireman T.I., Mahnken J.D., Howard P.A. et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients // *Chest*. 2006. Vol. 130, № 5. P. 1390–1396.
36. Singer D.E., Chang Y., Fang M.C. et al. Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? The ATRIA study // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2009. Vol. 2, № 4. P. 297–304.

37. Suzuki S., Yamashita T., Kato T. et al. Incidence of major bleeding complication of warfarin therapy in Japanese patients with atrial fibrillation // *Circ. J.* 2007. Vol. 71. P. 761–765.
38. Taube J., Halsall D., Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment // *Blood*. 2000. Vol. 96, № 5. P. 1816–1819.
39. Wang M., Lang X., Cui S. et al. Clinical application of pharmacogenetic-based warfarin-dosing algorithm in patients of Han nationality after rheumatic valve replacement: a randomized and controlled trial // *Int. J. Med. Sci.* 2012. Vol. 9. P. 472–479.
40. Wynne H. et al. The influence of age, liver size and enantiomer concentrations on warfarin requirements // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1995. Vol. 40. P. 203–207.
41. Wysowski D.K., Nourjah P., Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. P. 1414–1419.
42. Yang J., Chen Y., Li X. et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 168. P. 4234–4243.

Поступила в редакцию 04.02.2017 г.

Сведения об авторах:

Филиппова Ольга Ильинична (e-mail: milidoctor@mail.ru), канд. мед. наук, доцент кафедры; Колосков Андрей Викторович

(e-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru), д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой; Чернова Екатерина Владимировна

(e-mail: katernyachernova@mail.ru), старший лаборант кафедры; кафедра трансфузиологии;

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.