

АКТИВНОСТЬ ЦИТОХРОМА P450 (CYP2C9), ОЦЕНЕННАЯ ПО ЛОЗАРТАНОВОМУ ТЕСТУ, КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПОДБОРА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Арсланбекова С. М.¹, Сычев Д. А.^{2,3}, Мирзаев К. Б.², Казаков Р. Е.³, Смирнов В. В.³, Магомедова Н. М.¹, Голухова Е. З.¹

Цель. Оценить влияние активности гена *CYP2C9* с помощью лозартанового теста на подбор терапевтической дозы варфарина в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В исследование включено 33 пациента с протезированными клапанами сердца. Всем больным определяли носительство генотипов по полиморфному маркеру *CYP2C9* методом ПЦР после предварительного выделения ДНК из цельной крови. Активность *CYP2C9* оценивали по концентрации лозартана и его метаболита (E-3174) в моче после однократного приема лозартана в дозе 50 мг.

Результаты. Уровень концентрации лозартана и его активного метаболита (E-3174) в моче являлся прогностическим фактором, определяющим терапевтическую дозу варфарина у кардиохирургических больных в отдаленном послеоперационном периоде.

Заключение. Определение активности *CYP2C9* по концентрации лозартана и E-3174 при проведении “лозартанового” теста может позволить прогнозировать поддерживающую дозу варфарина в позднем послеоперационном периоде, что может способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии у пациентов с протезированными клапанами сердца.

Российский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 70–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-70-74>

Ключевые слова: протезирование клапанов сердца, антикоагулянтная терапия, варфарин, цитохром P450 (*CYP2C9*), лозартан, лекарственные взаимодействия.

¹ФГБНУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; ²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ; ³ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения МЗ РФ, Москва, Россия.

Арсланбекова С. М.* — к.м.н., врач отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, Сычев Д. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, Мирзаев К. Б. — интерн кафедры клинической фармакологии и терапии, Казаков Р. Е. — к.б.н., начальник отдела клинической фармакогенетики и персонализированной медицины, Смирнов В. В. — к.фарм.н., с.н.с., Магомедова Н. М. — к.м.н., врач отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, Голухова Е. З. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): xodiki10.ru@mail.ru

E-3174 — активный метаболит лозартана (соответствующий метаболит обозначен курсивом), *CYP2C9* — цитохром P450 2C9, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЛС — лекарственное средство, МНО — международное нормализованное отношение, МО — метаболическое отношение, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Рукопись получена 03.03.2015
 Рецензия получена 17.03.2015
 Принята к публикации 24.03.2015

CYTOCHROME P450 (CYP2C9) ACTIVENESS, EVALUATED VIA LOSARTAN TEST, AS PREDICTION MARKER FOR THE WARFARIN TREATMENT DOSAGE CHOICE IN PATIENTS WITH DELAYED OUTCOMES AFTER HEART VALVES REPLACEMENT

Arslanbekova S. M.¹, Sychev D. A.^{2,3}, Mirzaev K. B.², Kazakov R. E.³, Smirnov V. V.³, Magomedova N. M.¹, Golukhova E. Z.¹

Aim. To evaluate the influence of gene *CYP2C9* activeness via losartan test on the warfarin dosage management in earlier and long-term post-operational periods.

Material and methods. Totally 33 patients included with artificial heart valves. All patients underwent assessment of genes carriage by polymorphic marker *CYP2C9* by PCR after preparing of DNA from whole blood. The activeness of *CYP2C9* was assessed with losartan concentration and its metabolite (E-3174) in urine after single intake of losartan 50 mg.

Results. The level of losartan and its active metabolite (E-3174) in urine was a prognostic marker determining therapeutic dose of warfarin in cardiac surgery patients in long-term post-operation period.

Conclusion. The *CYP2C9* assessment by losartan concentration and E-3174 in “losartan test” might help to determine warfarin treatment dosage in delayed post-operational period that might improve the efficiency and safety of pharmacotherapy in valve prosthesis patients.

Russ J Cardiol 2015, 10 (126): 70–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-70-74>

Key words: heart valve surgery, anticoagulation, warfarin, cytochrome P450 (*CYP2C9*), losartan, drug interactions.

¹FSBSI Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery; ²SBEI APO Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Healthcare Ministry; ³FSBI Scientific Center of Medical Application Products Control of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia.

Несмотря на появление значительного числа новых препаратов из группы пероральных антикоагулянтов, для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с протезированными клапанами сердца используются только антагонисты витамина К, в том числе, варфарин. Вариабельность дей-

ствия этих лекарств зависит от множества причин, среди которых существенную роль играют генетические особенности организма, в том числе полиморфизм генов *CYP2C9*. В то же время активность гена *CYP2C9* у больных с одним и тем же генотипом может варьировать в широких пределах и приводить к под-

бору разных терапевтических доз варфарина. Имеются сообщения, что активность *CYP2C9*, может оцениваться по концентрации лозартана и его метаболита (Е-3174) в биологических жидкостях [1]. Основные исследования, оценивающие активность гена *CYP2C9*, проведены на больных с мерцательной аритмией [2, 3]. Больных с протезированными клапанами сердца существенным образом отличаются большим риском тромбоемболий и, соответственно, требуют более интенсивного лечения антикоагулянтами. В раннем послеоперационном периоде у пациентов, принимающих варфарин, также возникает необходимость учитывать совместное применение лекарственных средств (ЛС), необходимых для профилактики и лечения послеоперационных осложнений. Вариабельность действия варфарина у таких больных может оказать существенное влияние на безопасность лечения и требует специального изучения.

Цель исследования — оценить влияние активности гена *CYP2C9* с помощью лозартанового теста на подбор терапевтической дозы варфарина в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Материал и методы

Изучены данные 33 больных с протезами клапанов сердца. Среди обследованных было 19 мужчин и 14 женщин. Возраст больных колебался от 18 до 67 лет. В аортальную позицию было имплантировано 13 протезов, из них 5 двухстворчатых и 8 дисковых. В митральную позицию имплантировано 23 протеза, из них 7 двухстворчатых и 16 дисковых. При имплантации в двух проекциях (аортальном и митральном, $n=3$) оба протеза были одного вида. Ишемическая болезнь сердца, потребовавшая аортокоронарного шунтирования, была выявлена у 3х больных. В отдаленном послеоперационном периоде изучались данные 24 больных (с 5 пациентами была потеряна связь). В раннем послеоперационном периоде у 2х больных, носителей генотипов *CYP2C9*1/*1*, на фоне приема варфарина до 10 мг/сут. МНО на 8 день не превышал 1,2, в связи с чем эти пациенты были переведены на синкумар.

Генотипирование и фенотипирование больных проводилось перед протезированием клапанов сердца. На 2-4 сутки после оперативного лечения назначался варфарин, доза подбиралась по стандартной схеме (в соответствии с инструкцией по применению) и рассчитывалась как подобранная, если она обеспечивала стабильный терапевтический уровень гипокоагуляции (для протезов аортального клапана МНО =2,0-3,0, для протезов митрального клапана МНО =2,5-3,5). Контроль уровня МНО проводился аппаратом “Protain” (США).

Кроме антитромботических препаратов пациенты получали дополнительные ЛС, способствующие нормализации сердечной деятельности, профилактике и лечению сердечной недостаточности, коррекции функций других органов и систем, в среднем 11 препа-

ратов в сутки (6-15). Пациенты также получали те или иные препараты, влияющие на фармакокинетику варфарина: антибактериальные препараты, ингибиторы протонного насоса, гепарины, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства ($n=33$, 100%), противогрибковые препараты ($n=20$, 66%), амиодарон ($n=13$, 42%), преднизолон ($n=4$, 13%), аспирин и статины ($n=5$, 13%). Период наблюдения за больными в стационаре составил от 14 до 16 дней, в амбулаторных условиях — от 6 до 12 месяцев.

Генотипирование пациентов. Фрагменты генов, содержащих исследуемые полиморфизмы, получали в ходе полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторах моделей “Терцик ТП4-ПЦР01” (научно-производственная фирма “ДНК-технология”, Россия). Амплификацию проводили с использованием праймеров: *CYP2C9*2* (Arg144Cys) — прямой 5'-GGGGAGGATGGAAAACAGAGACTT-3' обратный 5'-CTTCAAACCCCGCTTCACA-3'; *CYP2C9*3* (Ile359Leu) — прямой 5'-CAGAAACCGGAGCCCCTGCAT-3', обратный 5'-AGGCTGGTGGGGAGAAGGGCAA-3'. Условия амплификации: денатурация 3 мин при 95°C, Затем следовали 35 циклов. Каждый цикл состоял из 3 стадий: денатурации, отжига и синтеза. Денатурацию проводили в течение 10 секунд при температуре 95°C. Отжиг праймеров — 40 сек при 70°C для *CYP2C9*2*, 40 сек — при 65°C для *CYP2C9*3*. Синтез — 15 сек при 72°C для *CYP2C9*2*, 10 сек — при 72°C для *CYP2C9*3*. Аллели различных полиморфных маркеров гена *CYP2C9* идентифицировали путем обработки продуктов ПЦР соответствующими рестриктазами. Рестриктазы *Vse3DI* и *Vme18I* “разрезали” соответствующие аллели “дикого типа” (359Ile / *CYP2C9* и 144Arg / *CYP2C9*). Электрофорез проводили в вертикальной камере VE-4 (производство “ДНК-Технология”, Россия) согласно протоколу производителя.

Фенотипирование пациентов. Активность фермента метаболизма варфарина оценивалась до оперативного лечения по концентрации лозартана и его активного метаболита (Е-3174) в моче. После определения концентрации лозартана и его активного метаболита рассчитывалось метаболическое отношение (МО) как отношение значения концентрации активного метаболита к лозартану.

Вечером накануне исследования пациенты принимали лозартан в дозе 50 мг. Утром (не менее 8 ч после приема лозартана) проводился сбор утренней мочи. Отбиралась порция объемом 5 мл. До начала анализа допускается замораживание и хранение при температуре — 15°C. Концентрация лозартана и метаболита Е-3174 определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе “Agilent 1200” с масс-селективным детектором 6120 (“Agilent”, США). В качестве пробоподготовки использовали осаждение балластных веществ мочи

ацетонитрилом. В качестве подвижной фазы использовали смесь 0,1% раствора муравьиной кислоты в воде с ацетонитрилом (60:40).

Масс-спектрометрический анализ проводился одновременно в трех режимах: 1. SCAN режим в позитивной полярности при значении $m/z=435-427$ (лозартан и его метаболит), фрагментор — 70; 2. SIM режим в позитивной полярности при значении $m/z=362,0$ (кортизол) фрагментор — 70; 3. SIM режим в позитивной полярности при значении $m/z=378,4$ (6-β-гидрокортизол) фрагментор — 70.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета программ GraphPad InStat.

Результаты

В результате генетического исследования по полиморфному маркеру *CYP2C9* было выявлено 23 пациента носителей генотипа *CYP2C9*1/*1*, 8 пациентов — носителей генотипа *CYP2C9*1/*2* и 2 пациента — носителя генотипа *CYP2C9*1/*3*. С учетом того, что активность фермента метаболизма варфарина у пациентов с генотипом *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* ниже, по сравнению с носителями генотипа *CYP2C9*1/*1* [4] мы объединили их в одну группу (*CYP2C9-не*1/*1*).

Средний уровень концентрации лозартана в моче у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* составил

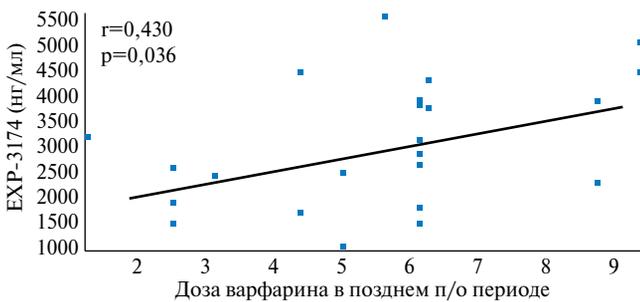


Рис. 1. Корреляция между дозой варфарина и концентрацией активного метаболита (Е-3174) в моче в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов независимо от полиморфизма гена *CYP2C9*.

1307,3 нг/мл (111,10-2740,2 нг/мл). У пациентов с генотипами *CYP2C9-не*1/*1* средний уровень концентрации лозартана в моче составил 1239,3 нг/мл (106,5-2938,3 нг/мл). Концентрация метаболита лозартана Е-3174 в моче у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* в среднем составила 2406,8 нг/мл (833,6-16147 нг/мл). У пациентов с генотипами *CYP2C9-не*1/*1* средняя концентрация метаболита лозартана Е-3174 составила 2260,7 нг/мл (268,7-4307,8 нг/мл). У пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* средний уровень МО составил 2,28 (0,71-20,2), у носителей генотипов *CYP2C9-не*1/*1* средний уровень МО составил 1,855 (0,78-6,120). При этом достоверных различий в значениях концентраций лозартана его активного метаболита и МО в моче у пациентов в зависимости от генотипов *CYP2C9* не отмечалось.

В первую очередь был проведен анализ влияния активности *CYP2C9* на подобранную дозу варфарина в зависимости и вне зависимости от генотипов *CYP2C9*. В результате корреляционного анализа, в раннем послеоперационном периоде влияния концентрации лозартана, активного метаболита Е-3174 и МО на подобранную дозу варфарина выявлено не было. В отдаленном послеоперационном периоде только уровень активного метаболита Е-3174 положительно коррелировал с подобранными дозами варфарина независимо от полиморфизма гена *CYP2C9* ($r=0,43, p=0,03$) (рис. 1).

При распределении пациентов в зависимости от генотипов была выявлена корреляционная взаимосвязь лозартана и его активного метаболита с подобранной дозой варфарина в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* ($r=0,5, p=0,03; r=0,4, p=0,05$), в то время как у объединенной группы пациентов с генотипом *CYP2C9-не*1/*1* корреляционной взаимосвязи не наблюдалось.

Мы разделили пациентов на две группы в зависимости от подобранной дозы варфарина (менее и более 5 мг/сут.) и сравнили у них концентрацию лозартана, его активного метаболита (Е-3174) и МО.

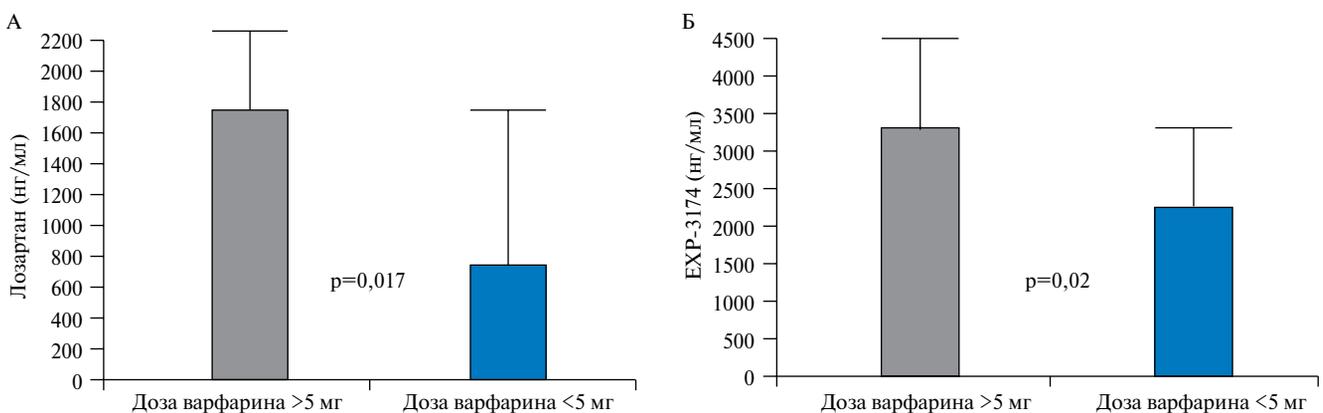


Рис. 2. Концентрация: а) лозартана, б) активного метаболита (Е-3174) в моче в зависимости от подобранных доз варфарина в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*.

В раннем послеоперационном периоде достоверных различий между концентрациями лозартана, метаболита Е-3174 и МО в зависимости от подобранной дозы варфарина выявлено не было. В отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1, при дозе варфарина менее 5 мг/сут. (n=10) концентрация лозартана в моче была достоверно ниже 550,4 нг/мл (111,1-2740 нг/мл) по сравнению с пациентами, принимающими более высокие дозы варфарина (n=7) 1683 нг/мл (895-2389 нг/мл), $p=0,017$ (рис. 2а).

Независимо от полиморфизма гена *CYP2C9* в отдаленном послеоперационном периоде, концентрация активного метаболита Е-3174 в моче была достоверно ниже у пациентов с дозами варфарина менее 5 мг/сут. (n=10) 2257,1 нг/мл (833,6-4332,1 нг/мл) по сравнению с пациентами, получающими дозу варфарина более 5 мг/сут. (n=14) 3627 нг/мл (1317,7-5451,2 нг/мл), $p=0,02$ (рис. 2б). После генетического анализа было выявлено, что к данным различиям в большей степени предрасположены носители генотипа *CYP2C9**1/*1 (n=7, n=10) 2244,7 vs 3275,9 (833,6-4332,2 vs 1317-5451,2 нг/мл) ($p=0,08$) по сравнению с пациентами — носителями генотипа *CYP2C9*-не*1/*1 ($p=0,1$).

У пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1 значения МО были выше на фоне низких подобранных доз варфарина (5 мг/сут. и менее) (n=7) по сравнению с пациентами с более высокими дозами варфарина (более 5 мг/сут.) (n=10) 3,32 vs 1,87 (1,58-20,2 vs 0,71-4,09), $p=0,06$. При этом достоверных различий между МО в зависимости от подобранной дозы варфарина у пациентов с генотипом *CYP2C9*-не*1/*1, не наблюдалось ($p=0,1$).

Методом точного критерия Фишера мы сравнили подобранные дозы варфарина в раннем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов в зависимости от концентрации лозартана (более или менее 1000

нг/мл) и активного метаболита Е-3174 (менее и более 2500 нг/мл). В раннем послеоперационном периоде у пациентов, независимо от полиморфизма гена *CYP2C9*, достоверных различий между подобранными дозами варфарина не наблюдалось. В отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1, с концентрацией лозартана в моче более 1000 нг/мл, низкие дозы варфарина (менее 5 мг) отмечались достоверно чаще, чем у пациентов с концентрацией лозартана менее 1000 нг/мл ($p=0,003$) (рис. 3).

У пациентов с концентрацией метаболита Е-3174 в моче менее 2500 нг/мл подобранная доза варфарина была достоверно ниже, чем у пациентов с концентрацией метаболита Е-3174 более 2500 нг/мл независимо от полиморфизма гена *CYP2C9* ($p=0,03$) (рис. 4а). После распределения пациентов в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* было выявлено, что данное различие наблюдается, в основном, у носителей генотипа *CYP2C9**1/*1 (13% vs 67%, $p=0,04$) (рис. 4б).

Различия между дозами варфарина в зависимости от концентрации лозартана и его активного метаболита Е-3174 у пациентов с генотипом *CYP2C9*-не*1/*1 оказались статистически незначимыми ($p=0,1$; $p=0,4$).

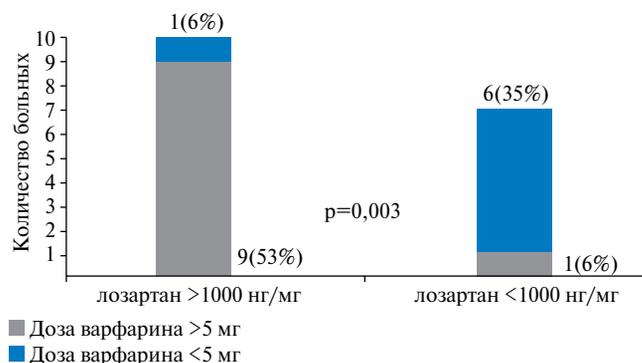


Рис. 3. Подобранные дозы варфарина в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1 в зависимости от концентрации лозартана в моче.

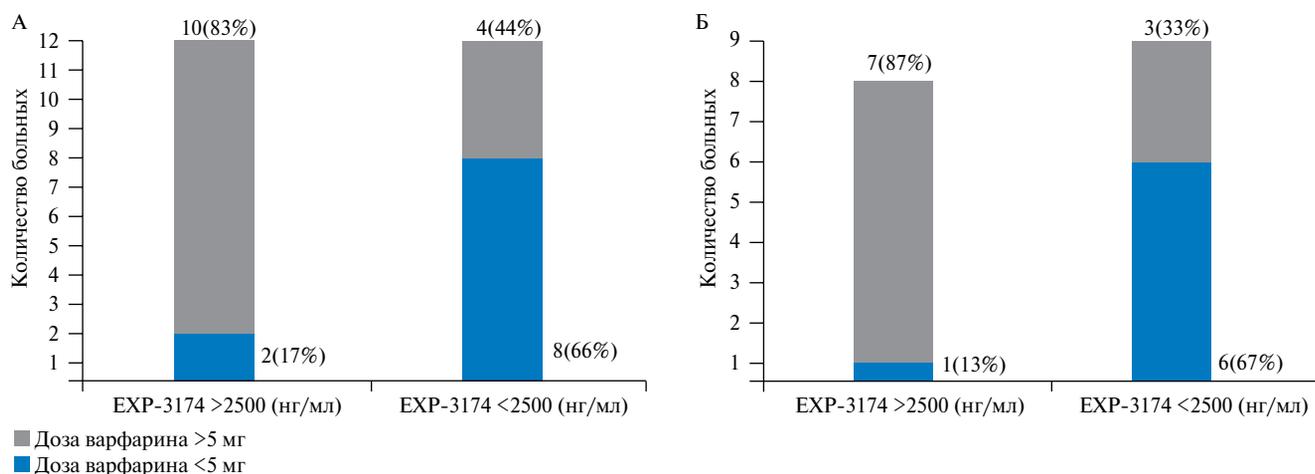


Рис. 4. Распределение пациентов по уровню концентрации активного метаболита (Е-3174) в моче, в зависимости от подобранной дозы варфарина в отдаленном послеоперационном периоде: а) независимо от генетических особенностей; б) пациенты с генотипом *CYP2C9**1/*1.

Обсуждение результатов

В мировой литературе описано достаточно много исследований, посвященных влиянию генетических особенностей больных на антикоагулянтную терапию варфарином. Имеются единичные работы, изучающие активность гена *CYP2C9*, которая играет немаловажную роль в подборе терапевтической дозы варфарина [5-7]. В нашем исследовании мы оценивали не только влияние полиморфизма гена *CYP2C9*, но и его активности (с помощью лозартанового теста) у пациентов с протезированными клапанами сердца. Как известно, у этих больных терапевтический диапазон МНО может варьировать от 2,0 до 3,50 в зависимости от позиции имплантированного клапана, и очень важно удерживать этот показатель в данном диапазоне, что бы не получить тромбоэмболические или геморрагические осложнения.

В нашей работе мы не выявили взаимосвязи между подобранными дозами варфарина и активностью фермента метаболизма варфарина в раннем послеоперационном периоде. Возможно, это связано с сочетанием большого количества ЛС, необходимых для профилактики и лечения послеоперационных осложнений. Дополнительные ЛС приводят к сложным фармакодинамическим и фармакокинетическим процессам в организме и изменяют данные процессы у варфарина. Отметим, что после отмены сопутствующей терапии естественные процессы биотрансформации варфарина восстанавливаются, и у пациентов с более активным ферментом метаболизма варфарина наблюдается необходимость к повышению дозы. В исследовании были получены результаты, позволяющие оценить взаимосвязь между активностью фермента, метаболизирующего варфарин и терапевтической дозой варфарина в отдаленном послеоперационном периоде.

В данном исследовании мы также попытались определить среднюю концентрацию лозартана и его активного метаболита, влияющую на терапевтическую дозу варфарина. В раннем послеоперационном периоде на фоне полифармакотерапии доза варфарина не зависела от концентрации лозартана и его активного метаболита в моче. В отдаленном послеоперационном периоде низкие дозы варфарина (менее 5 мг/сут.) отмечались достоверно чаще у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1

при концентрации лозартана в моче более 1000 нг/мл. Концентрация активного метаболита Е-3174 в моче менее 2500 нг/мл с чувствительностью 83% и специфичностью 80% прогнозировала выход на “низкие” дозы варфарина (менее 5 мг/сут.) (ОШ 20, ДИ 95%: 2,284-175,13) независимо от полиморфизма гена *CYP2C9*. После отмены дополнительной терапии у пациентов с концентрацией лозартана в моче менее 1000 нг/мл и его активного метаболита более 2500 нг/мл повышается риск снижения МНО ниже терапевтического диапазона, что может приводить к тромботическим осложнениям. Полученные данные могут позволить клиницистам прогнозировать терапевтическую дозу варфарина после отмены сопутствующей терапии и предвидеть высокий риск неэффективной антикоагулянтной терапии.

Заключение

Таким образом, учитывая, что прием варфарина в раннем послеоперационном периоде может приводить к нестабильному коагуляционному ответу организма, тем самым снижая качество жизни и повышая риск летальности, определение полиморфизма гена *CYP2C9* и активности цитохрома Р450 (*CYP2C9*) с помощью лозартанового теста может иметь большое практическое и прогностическое значение. Низкая каталитическая активность цитохрома *CYP2C9* при наличии генетического фактора способствует повышению чувствительности этих пациентов к антикоагулянтному эффекту варфарина. В раннем послеоперационном периоде большое значение в подборе терапевтической дозы варфарина также имеет назначение дополнительных ЛС, необходимых для профилактики и лечения осложнений. У пациентов с нормальной активностью цитохрома Р450 в отдаленном послеоперационном периоде после отмены ЛС, ингибирующих действие варфарина, повышается риск развития тромбоэмболических осложнений, что требует более частого контроля МНО (до стабилизации его терапевтического диапазона).

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Гранта Правительства Российской Федерации № 14. Z50.31.0026.

Литература

1. Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the *CYP2C9* genotype. *Clin. Pharmacol.* 2002; 71: 89-98.
2. Joy MS, Dornbrook-Lavender K, Blaisdell J, et al. *CYP2C9* genotype and pharmacodynamic responses to losartan in patients with primary and secondary kidney diseases. *Clin Pharmacol.* 2009; 65(9): 947-53.
3. Li Z, Wang G, Wang L, et al. Effects of the *CYP2C9**13 allele on the pharmacokinetics of losartan in healthy male subjects. *Xenobiotica.* 2009; 39(10): 788-93.
4. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of *CYP2C9* and *VKORC1* — rationale and perspectives. *Thromb. Res.* 2007; 120(1): 1-10.
5. Lindh J, Holm L, Andersson M, et al. Influence of *CYP2C9* genotype on warfarin dose requirements a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65(4): 365-75.
6. Sychev DA, Anikin GS, Belolipetskaya VG, et al. Clinical pharmacogenetics of angiotensin II receptor blockers: new perspectives of pharmacotherapy individualization. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2006; 5(2): 100-5. Russian (Сычев Д.А., Аникин Г.С., Белолипецкая В.Г. и др. Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II: новые возможности индивидуализации фармакотерапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 5(2): 100-5).
7. Michaud V, Vanier M, Brouillette D, et al. Combination of Phenotype Assessments and *CYP2C9*-*VKORC1* Polymorphisms in the Determination of Warfarin Dose Requirements in Heavily Medicated Patients. *Clinical pharmacology & therapeutics.* 2008; 83(5): 740-8.