



ВКЛАД В ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ – НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА МЕТАБОЛИЗМ ВАРФАРИНА В АСПЕКТЕ КОМПЛАЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ

М.М. МАРКОВА, О.С. ПОЛУНИНА, Е.А. ПОЛУНИНА

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России,
ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия, e-mail: agma@astranet.ru

Аннотация. Цель исследования – изучить и проанализировать вклад в частоту развития кровотечений – носительства полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина – *c.-1639G> A* гена *VKORC1*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* гена *CYP2C9* и *V433M* гена *CYP4F2* в аспекте комплаентности у пациентов после протезирования митрального клапана механическими протезами. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 40 пациентов, перенесших операцию по протезированию митрального клапана механическими двустворчатыми протезами в возрасте 50,5 [44,0-55,0] лет. Всем пациентам определялось носительство генетических полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина – *c.-1639G> A* в гене *VKORC1*, *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* в гене *CYP2C9*, *V433M* в гене *CYP4F2*. Для оценки комплаентности использовался тест Мориски-Грина. **Результаты и их обсуждение.** Мультигенное носительство полиморфизма сразу в трёх генах метаболизма варфарина с опасными комбинациями – генотип *VKORC1 GA или AA с CYP2C9*2* или *3 при любом варианте генотипа гена *CYP4F2*, было выявлено у 9 чел. (22,5%). Из которых у 6 человек было зафиксировано кровотечение в послеоперационном периоде. При наличии носительства комбинация генотипов *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+любой генотип гена *CYP4F2* шансы развития кровотечения увеличивались в 29 раз (95% доверительный интервал: 12,85-212,89). В послеоперационном периоде комплаентными были только 2 из 6 пациентов. Среди 3 пациентов, у которых было зарегистрировано носительство комбинация генотипов *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+любой генотип гена *CYP4F2*, но у которых не развились кровотечения в послеоперационном периоде все пациенты тщательно соблюдали врачебные рекомендации на всем протяжении наблюдения. Из 31 пациента без носительства данной комбинации генотипов кровотечения имело место у двух человек, которые по результатам теста Мориски-Грина были некомплаентными в послеоперационном периоде. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о значительном вкладе носительства комбинации генотипов *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+любой генотип гена *CYP4F2* в развитии кровотечения среди пациентов после протезирования митрального клапана механическими протезами и необходимости поддержания высокой степени комплаентности пациентов.

Ключевые слова: механические протезы, кровотечения, комплаентность, полиморфизмы, метаболизм варфарина

CONTRIBUTION TO THE FREQUENCY OF BLEEDING - CARRIER OF POLYMORPHISM AFFECTING WARFARIN METABOLISM IN THE ASPECT OF COMPLIANCE IN PATIENTS AFTER MITRAL VALVE PROSTHESIS WITH MECHANICAL PROSTHESES

M.M. MARKOVA, O.S. POLUNINA, E.A. POLUNINA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, Bakinskaya Str., 121, Astrakhan, 414000, Russia, e-mail: agma@astranet.ru

Abstract. The research purpose was to study and analyze the contribution to the incidence of bleeding - the carriage of polymorphisms affecting the metabolism of warfarin - *c.-1639G> A* of the *VKORC1* gene, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* of the *CYP2C9* gene and *V433M* of the *CYP4F2* gene in terms of compliance in patients after mitral valve replacement with mechanical prostheses. **Materials and research methods.** We examined 40 patients who underwent surgery for mitral valve replacement with mechanical bivalve prostheses at the age of 50.5 [44.0-55.0] years. All patients were determined to be carriers of genetic polymorphisms affecting the metabolism of warfarin - *c.-1639G> A* in the *VKORC1* gene, *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* in the *CYP2C9* gene, *V433M* in the *CYP4F2* gene. The Morisky-Green test was used to assess compliance. **Results and its discussion.** Multigen carriage of polymorphism in three genes of warfarin metabolism at once with dangerous combinations - genotype *VKORC1 GA or AA with CYP2C9 * 2 or * 3* in any variant of the *CYP4F2* gene was detected in 9 people (22.5%). Of which, 6 people had bleeding in the postoperative period. In the presence of a carrier combi-

nation of the *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3* genotypes+any genotype of the *CYP4F2* gene, the chances of developing bleeding increased by 29 times (95% confidence interval: 12.85-212.89). In the postoperative period, only 2 out of 6 patients were compliant. Among 3 patients who were registered as carriers of the combination of *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+any genotype of the *CYP4F2* gene, but who did not develop bleeding in the postoperative period, all patients carefully followed medical recommendations throughout the follow-up. Of 31 patients without this combination of genotypes, bleeding occurred in two people who, according to the results of the Morisky-Green test, were non-compliant in the postoperative period. **Conclusion.** The obtained results indicate a significant contribution of the carriage of the combination of *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+any genotype of the *CYP4F2* gene to the development of bleeding among patients after mitral valve replacement with mechanical prostheses and the need to maintain a high degree of patient compliance.

Keywords: mechanical prostheses, bleeding, compliance, polymorphisms, warfarin metabolism

Введение. Изучение генетических полиморфизмов и их роли в патогенезе различных заболеваний получило широкое признание в качестве фундаментальных шагов на пути к персонализированной медицине с многообещающей перспективой революционизирования лекарственной терапии, с адаптацией ее в соответствии с индивидуальными генотипами [7, 14].

В настоящее время, несмотря на внедрение современных материалов, и усовершенствования конструкции механических клапанов сердца, у пациентов после механического протезирования *митрального клапана* (МК) остается высокий риск развития тромбоэмболических осложнений [5]. Важно отметить, что частой причиной развития тромбоэмболических осложнений является «недостаточность» или неэффективность антикоагулянтной терапии. Назначение варфарина позволяет уменьшить риск тромбоэмболий на 75% [11, 15]. При этом доказано, что на особенности метаболизма варфарина оказывает влияние наличие генетических полиморфизмов. Различные комбинации полиморфных аллелей детерминируют широкий разброс средней скорости метаболизма варфарина, что существенно влияет на оптимальную нагрузочную и поддерживающие дозировки варфарина [4, 9].

Недостаточный учёт индивидуальной чувствительности к варфарину может приводить как к трудностям достижения целевого *международного нормализованного отношения* (МНО) у пациентов с быстрым и сверхбыстрым метаболизмом, так и быть фактором риска кровотечений у пациентов с низкой скоростью метаболизма. Наибольший интерес среди генов-кандидатов, влияющих на метаболизм варфарина, представляет изучение полиморфизмов генов *VKORC1 (c.-1639G> A)*, *CYP2C9 (CYP2C9*2, CYP2C9*3)* и *CYP4F2 (p.V433M)* [6].

Так, по данным исследований носителям аллеля *A* полиморфизма *c.-1639G> A* гена *VKORC1* требуется более низкая начальная терапевтическая доза варфарина, чем носителям аллеля *G*. Носительство генотипа *GG* предрасполагает к резистентности к варфарину, что повышает риск тромбообразования [2,12]. Носительство полиморфизмов *CYP2C9*2, CYP2C9*3* гена *CYP2C9* влияет на скорость метаболизма и, как следствие, неэффективность и безопасность приема варфарина. Так у носителей генотипов *C/C* и *A/A* («дикого типа») полиморфизмов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* обычно наблюдается средняя скорость метаболизма варфарина. При наличии вариантов гомозиготных и гетерозиготных генотипов полиморфизмов *CYP2C9*2 (C/T и T/T)* и *CYP2C9*3 (A/C и C/C)* активность фермента может быть снижена до 90%, что приводит к повышению концентрации варфарина в плазме [13,17]. В отношении полиморфизма *V433M* гена *CYP4F2* известно, что для носителей *T*-аллеля необходимо увеличивать дозу варфарина [1].

Еще одним важным вкладом в успешное снижение частоты тромбоэмболических осложнений, безусловно, является комплаентность пациентов в отношении проводимой антикоагулянтной терапии и следованию рекомендациям лечащего врача [8,10,18].

Цель исследования – изучить и проанализировать вклад в частоту развития кровотечений носительства полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина – *c.-1639G>A* гена *VKORC1*, *CYP2C9*2, CYP2C9*3* гена *CYP2C9* и *V433M* гена *CYP4F2* в аспекте комплаентности у пациентов после протезирования МК механическими протезами.

Материалы и методы исследования. Обследовано 40 пациентов, прооперированных в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань). Все пациенты перенесли операцию по протезированию МК механическими двухстворчатыми протезами. Среди обследованных пациентов лиц мужского пола 12 чел. (30,0%), женского пола 28 чел. (70,0%). Возраст обследованных пациентов составил 50,5 [44,0-55,0] лет. Ведущим этиологическим фактором поражения МК у обследуемых пациентов была хроническая ревматическая болезнь сердца - у 35 чел. (87,5%). Миксоматозное поражение и инфекционный эндокардит в качестве этиологического фактора поражения МК встречались у 3 чел. (7,5%) и у 2 чел. (5%) соответственно.

К моменту выписки пациентам была назначена антикоагулянтная терапия непрямым антикоагулянтом варфарином. Дозу подбирали эмпирически. Было рекомендовано поддерживать значение МНО в границах 2,5-3,5 с ежемесячным контролем показателя свертываемости.

Материалом для проведения генетических исследований служили образцы цельной венозной крови 40 пациентов, не состоящих в родственных связях, проживающих в Южно-Федеральном Округе. Методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции с последующим электрофорезом в акриламидном и агарозном гелях определялось носительство генетических полиморфизмов влияющих на мета-

боллизм варфарина – с.-1639G>A в гене *VKORC1*, *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* в гене *CYP2C9*, *V433M* в гене *CYP4F2*. Фармакогенетическое исследование было разработано и выполнено согласно базовому протоколу, одобренному FDA, и ориентированному на использование ресурса *WarfarinDosing* при подборе дозировки варфарина [<http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>], но с модификациями, обусловленными этническими особенностями российской популяции.

Распределение частот генотипов по всем изученным полиморфным вариантам соответствовало закону распределения Харди–Вайнберга.

Для оценки комплаентности использовался тест Мориски-Грина (*4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4*) [3,16]. В нашем исследовании пациенты, набравшие 3 и более баллов, считались комплаентными/приверженными к терапии, набравшие менее 3 баллов – некомплаентными. Опрос пациентов проводили письменно путем анкетирования, а также по телефону и/или при осмотре в клинике. Анализ комплаентности пациентов проводился в динамике через 6, 12 и 60 месяцев.

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом (от 3 июля 2020 г., протокол №1). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*) и принципами Хельсинской Декларации. Пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводился с использованием программы *StatTech v. 1.2.0.* (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель *отношения шансов* с 95% *доверительным интервалом* (ОШ; 95% ДИ). Различия показателей были статистически значимы при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Для достижения цели исследования вначале была изучена частота выявления аллелей полиморфизмов с.-1639G>A гена *VKORC1*, *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена *CYP2C9* и р.V433M гена *CYP4F2*. Как видно из таблицы 1, при анализе частоты выявления аллелей полиморфизмов с.-1639G>A гена *VKORC1* было выявлено, что наиболее часто встречаемым был генотип G/G, носителем которого было 50% пациентов. Носителями гетерозиготного генотипа – G/A являлись 40% пациентов.

Таблица 1

Частота выявления аллелей полиморфизмов с.-1639G> A гена *VKORC1*, *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена *CYP2C9* и р.V433M гена *CYP4F2*

Полиморфизм	Генотип	Частота встречаемости (n, %)
<i>с.-1639G> A</i> гена <i>VKORC1</i>		
<i>с.-1639G> A</i>	G/G	20 (50)
	G/A	16 (40)
	A/A	4 (10)
<i>CYP2C9*2</i> и <i>CYP2C9*3</i> гена <i>CYP2C9</i>		
<i>CYP2C9*2</i>	C/C	29 (72,5)
	C/T	9 (22,5)
	T/T	2 (5)
<i>CYP2C9*3</i>	A/A	33 (82,5)
	A/C	8 (20)
	C/C	1 (2,5)
<i>V433M</i> гена <i>CYP4F2</i>		
<i>р.V433M</i>	C/C	30 (75)
	C/T	8 (20)
	T/T	2 (5)

Наименьшая частота встречаемости была генотипа A/A – у 10% пациентов. При оценке генетических полиморфизмов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* носителями генотипов C/C и A/A были 72,5% и 82,5% обследуемых, соответственно. В гетерозиготной форме полиморфизмы *CYP2C9*2* (C/T) и *CYP2C9*3* (A/C) регистрировались у 22,5% и 20%. Частота носителей генотипа T/T и C/C полиморфизмов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* составила 5% и 2,5%. Носителями генотипа C/T полиморфизма *V433M* гена *CYP4F2* было 20% пациентов, генотипа T/T – 5% пациентов.

Далее мы решили проанализировать вклад мультигенного носительства полиморфизма сразу в трёх генах метаболизма варфарина – *VKORC1* (с.-1639G> A), *CYP2C9* (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*) и *CYP4F2* (*V433M*), включив в анализ пациентов с опасными комбинациями (генотип *VKORC1* GA или AA с *CYP2C9*2* или *3 при любом варианте генотипа гена *CYP4F2*), которые в нашем исследовании были выявлены у 9 чел. (22,5%).

Согласно полученным данным, при сопоставлении частоты случаев развития кровотечений в зависимости от наличия носительства комбинации генотипов *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+любой генотип гена *CYP4F2* были установлены статистически значимые различия ($p<0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Анализ частоты кровотечений в послеоперационном периоде (60 месяцев наблюдения) у пациентов с комбинацией генотипов *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+любой генотип гена *CYP4F2*

Носительство комбинации генотипов <i>VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3</i> +любой генотип гена <i>CYP4F2</i>	Кровотечения		<i>p</i>	ОШ; 95% ДИ
	Отсутствие	Наличие		
Отсутствие, <i>n</i> =31	29 (93,5%)	2 (6,5%)	0,001	29,0; 12,85-212,89
Наличие, <i>n</i> =9	3 (33,3%)	6 (66,7%)		

Согласно полученным данным, при сопоставлении частоты случаев развития кровотечений в послеоперационном периоде в зависимости от наличия носительства комбинации генотипов *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+любой генотип гена *CYP4F2* были установлены статистически значимые различия ($p<0,001$). Из 40 пациентов 6 чел. с кровотечениями в послеоперационном периоде были носителями комбинации данных генотипов изучаемых генов. Это составило 66,7% от всех пациентов с наличием носительства комбинации генотипов *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+любой генотип гена *CYP4F2*. У остальных 3 чел. (33,3%) при наличии носительства комбинации генотипов *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+любой генотип гена *CYP4F2* кровотечения не развивались. При оценке отношения шансов установлено, что при наличии носительства комбинации генотипов *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+любой генотип гена *CYP4F2* шансы развития кровотечения увеличивались в 29 раз (95% ДИ: 12,85-212,89). Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V=0,629$).

Среди 31 пациента с отсутствием носительства изучаемой комбинации генотипов кровотечения имели место у 2-х человек.

На последнем этапе исследования мы предприняли попытку оценить комплаентность у обследуемых пациентов на трех этапах наблюдения – 6, 12, 60 месяцев в зависимости от носительства комбинация генотипов *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+любой генотип гена *CYP4F2*.

Так, среди 6 пациентов, у которых при наличии носительства комбинации генотипов *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+любой генотип гена *CYP4F2* развились кровотечения, было отмечено снижение с течением времени количества комплаентных пациентов. Через 6 месяцев наблюдения комплаентными были 5 пациентов из 6, через 12 месяцев – 3 из 6, а через 60 месяцев – 2 из 6. Возможно, именно прекращение выполнения врачебных рекомендаций и спровоцировало развитие кровотечения в послеоперационном периоде, так как они развивались не ранее, чем через 12 месяцев после операции.

Среди 3 пациентов, у которых было зарегистрировано носительство комбинации генотипов *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+любой генотип гена *CYP4F2*, но у которых не развились кровотечения, все пациенты (100%) тщательно соблюдали врачебные рекомендации на всем протяжении наблюдения, то есть были комплаентными. Это подчеркивает важность комплаентности в ведении пациентов, которая способна даже нивелировать генетическую предрасположенность к развитию кровотечений.

Среди 31 пациента без носительства изучаемой комбинации генотипов и с отсутствием кровотечений на всем протяжении наблюдения через 6 месяцев после операции комплаентными были 22 человек (71%), через 12 месяцев – 19 (61,3%), через 60 месяцев – 3 (51,6%), то есть с течением времени количество комплаентных пациентов уменьшалось. Напротив, количество некомплаентных пациентов увеличилось с 9 чел. (29%) через 6 месяцев до 12 чел. (38,7%) через 12 месяцев. Через 60 месяцев наблюдения количество некомплаентных пациентов достигло 15 чел. (48,4%). Пациенты, у которых было зарегистрировано наличие кровотечений (2 человека) были некомплаентными.

Заключение. Среди пациентов после протезирования МК механическими протезами с носительством комбинации генотипов *VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3*+любой генотип гена *CYP4F2* в 29 раз повышены шансы развития кровотечения. При этом результаты исследования указывают на, то, что соблюдение комплаенса пациентами способствует значительному нивелированию генетической предрасположенности к развитию кровотечений в послеоперационном периоде.

Конфликт интересов не заявляется

Литература

1. Буркова Т.В., Гончарова И.А. Генетические факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12, № 3. С. 89–94.

2. Лавринов П.А., Белова Н.И., Воробьева Н.А. Полиморфизмы гена VKORC1-1639 G/A и 1173 C/T в популяции коренных жителей Ненецкого автономного округа // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2014. Т. 21, № 2. С. 33–36.
3. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12, №1. С. 63–65.
4. Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса. Лекция // Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 10. С. 74–78. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190412.
5. Новоселова А.А., Якушин С.С. Тромбоз механического клапана сердца: трудности диагностики на примере клинического случая с летальным исходом // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020. Т. 16, № 3. С. 399–403. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-13.
6. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Беляева Е.В., Ершова О.А., Саргаева Д.С., Колесников С.И. Полиморфизм генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 в популяции бурят // Генетика. 2020. Т. 56, № 12. С. 1427–1434. DOI:10.31857/S0016675820120127.
7. Селиверстова Е.Н., Сергиенко Д.Ф., Башкина О.А., Стройкова Т.Р., Гапархоева З.М. Клинико-диагностическое и прогностическое значение гена ИЛ-4 при рецидивирующем течении синдрома бронхиальной обструкции у детей // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14, № 2. С. 59–66. DOI: 10.17021/2019.14.2.59.66.
8. Тарасенко Е.В., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Приверженность к длительному лечению пациентов и факторы на нее влияющие // Фундаментальные исследования. 2007. № 9. С. 57–58.
9. Bal U., Aydinalp A., Yilmaz K., Ozcalik E., Hasirci S., Atar I., Gultekin B., Sezgin A., Muderrisoglu H. The effects of a low international normalized ratio on thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical mitral valve replacement // J Cardiothorac Surg. 2014. Vol. 9. P. 79. DOI: 10.1186/1749-8090-9-79.
10. Brasen C.L., Madsen J.S., Parkner T., Brandslund I. Home Management of Warfarin Treatment Through a Real-Time Supervised Telemedicine Solution: A Randomized Controlled Trial // Telemed J E Health. 2019. Vol. 25(2). P. 109–115. DOI:10.1089/tmj.2017.0260
11. Grzymala-Lubanski B., Svensson P.J., Renlund H., Jeppsson A., Sjalander A. Warfarin treatment quality and prognosis in patients with mechanical heart valve prosthesis // Heart. 2017. Vol. 103, № 3. P. 198–203. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309585.
12. Harikrishnan S., Koshy L., Subramanian R., Sanjay G., Vineeth C.P., Nair A.J., Nair G.M., Sudhakaran P.R. Value of VKORC1 (-1639G>A) rs9923231 genotyping in predicting warfarin dose: A replication study in South Indian population // Indian Heart J. 2018. Vol. 70, №3. P. S110–S115. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.07.006.
13. Henderson L.M., Robinson R.F., Ray L., Khan B.A., Li T., Dillard D.A., Schilling B.D., Mosley M., Janssen P.L., Fohner A.E., Rettie A.E., Thummel K.E., Thornton T.A., Veenstra D.L. VKORC1 and Novel CYP2C9 Variation Predict Warfarin Response in Alaska Native and American Indian People // Clin Transl Sci. 2019. Vol.12, № 3. P. 312–320. DOI: 10.1111/cts.12611.
14. Hirota T., Fujita Y., Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins // Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020. Vol. 16, № 9. С. 809–822. DOI: 10.1080/17425255.2020.1801634.
15. Kaya İ., Köner A.E. Assessment of the warfarin anticoagulation knowledge of patients with mechanical mitral valve prosthesis and its effect on therapy adherence and relevant complications // Family Medicine & Primary Care Review. 2021. Vol. 23, № 2. P. 174–178. DOI:10.5114/fmpcr.2021.105919.
16. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // Med Care. 1986. Vol. 24, № 1. P. 67–74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007
17. Qayyum A., Najmi M.H., Mansoor Q., Farooqi Z.U., Naveed A.K., Hanif A., Kazmi S.A.R., Ismail M. Frequency of Common CYP2C9 Polymorphisms and Their Impact on Warfarin Dose Requirement in Pakistani Population // Clin Appl Thromb Hemost. 2017. Vol. 23, № 7. P. 800–806. DOI: 10.1177/1076029616654264.
18. Wang X., Xu B., Liang H., Jiang S., Tan H., Wang X., Wang X., Yu S., Liu J. Distribution characteristics and factors influencing oral warfarin adherence in patients after heart valve replacement // Patient Prefer Adherence. 2018. Vol. 3, № 12. P. 1641–1648. DOI: 10.2147/PPA.S172223.

References

1. Burkova TV, Goncharova IA. Geneticheskiye faktory, vliyayushchiye na effektivnost' i bezopasnost' dlitel'noy antikoagulyantnoy terapii [Genetic factors influencing the effectiveness and safety of long-term anticoagulant therapy]. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013;12 (3):89-94. Russian.
2. Lavrinov PA, Belova NI, Vorobyeva NA. Polimorfizmy gena VKORC1-1639 G/A i 1173 C/T v populyatsii korennykh zhitel'ey Nenetskogo avtonomnogo okruga [VKORC1 gene -1639 G/A and 1173 C/T polymorphisms in nenets autonomous district indigenous population]. The Scientific Notes of the Pavlov University. 2014;21(2):33-6. Russian.

3. Lukina YuV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. Shkala Moriski-Grina: plyusy i minusy universal'nogo testa, rabota nad oshibkami [The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes]. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(1):63-5. Russian.
4. Mubarakshina OA, Somova MN, Batishcheva GA. Farmakogenetika varfarina: sovremennoye sostoyaniye voprosa. Lektsiya [Pharmacogenetics of warfarin: current status of the issue]. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):74-8. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190412. Russian.
5. Novoselova AA, Yakushin SS. Tromboz mekhanicheskogo klapana serdtsa: trudnosti diagnostiki na primere klinicheskogo sluchaya s letal'nym iskhodom [Thrombosis of Prosthetic Cardiac Valve: Difficulties of Diagnostics on the Example of a Clinical Case with Lethal Outcome]. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):399-403. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-06-13. Russian.
6. Sambialova AYU, Bairova TA, Belyaeva EV, Ershova OA, Sargaeva DS, Kolesnikov SI. Polimorfizm genov CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 v populyatsii buryat [Polymorphism of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes in the Buryat population]. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56(12):1427-34. DOI: 10.31857/S0016675820120127. Russian.
7. Seliverstova EN, Sergienko DF, Bashkina OA, Stroykova TR, Gaparkhoeva ZM. Kliniko-diagnosticheskoye i prognosticheskoye znachenie gena IL-4 pri retsidiviruyushchem techenii sindroma bronkhial'noy obstruktsii u detey [Clinical, diagnostic and prognostic value of the IL-4 gene in recurrent wheezing in children]. *Astrakhan medical journal*. 2019;14(2):59-66. DOI: 10.17021/2019.14.2.59.66Russian.
8. Tarasenko EV, Naumova EA, Shvarts YuG. Priverzhennost' k dlitel'nomu lecheniyu patsiyentov i faktory na neye vliyayushchiye [Adherence to long-term treatment of patients and factors affecting it]. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research*. 2007;9:57-8. Russian.
9. Bal U, Aydinalp A, Yilmaz K, Ozcalik E, Hasirci S, Atar I, Gultekin B, Sezgin A, Muderrisoglu H. The effects of a low international normalized ratio on thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical mitral valve replacement. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:79. DOI: 10.1186/1749-8090-9-79.
10. Brasen CL, Madsen JS, Parkner T, Brandslund I. Home Management of Warfarin Treatment Through a Real-Time Supervised Telemedicine Solution: A Randomized Controlled Trial. *Telemed J E Health*. 2019;25(2):109-15. DOI:10.1089/tmj.2017.0260
11. Grzymala-Lubanski B, Svensson PJ, Renlund H, Jeppsson A, Sjalander A. Warfarin treatment quality and prognosis in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Heart*. 2017;103(3):198-203. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309585.
12. Harikrishnan S, Koshy L, Subramanian R, Sanjay G, Vineeth CP, Nair AJ, Nair GM, Sudhakaran PR. Value of VKORC1 (-1639G>A) rs9923231 genotyping in predicting warfarin dose: A replication study in South Indian population. *Indian Heart J*. 2018;70(Suppl 3):S110-5. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.07.006.
13. Henderson LM, Robinson RF, Ray L, Khan BA, Li T, Dillard DA, Schilling BD, Mosley M, Janssen PL, Fohner AE, Rettie AE, Thummel KE, Thornton TA, Veenstra DL. VKORC1 and Novel CYP2C9 Variation Predict Warfarin Response in Alaska Native and American Indian People. *Clin Transl Sci*. 2019;12(3):312-20. DOI: 10.1111/cts.12611.
14. Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(9):809-22. DOI: 10.1080/17425255.2020.1801634
15. Kaya I, Köner AE. Assessment of the warfarin anticoagulation knowledge of patients with mechanical mitral valve prosthesis and its effect on therapy adherence and relevant complications. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2021;23(2):174-8. DOI:10.5114/fimpr.2021.105919
16. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007.
17. Qayyum A, Najmi MH, Mansoor Q, Farooqi ZU, Naveed AK, Hanif A, Kazmi SAR, Ismail M. Frequency of Common CYP2C9 Polymorphisms and Their Impact on Warfarin Dose Requirement in Pakistani Population. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(7):800-6. DOI: 10.1177/1076029616654264
18. Wang X, Xu B, Liang H, Jiang S, Tan H, Wang X, Wang X, Yu S, Liu J. Distribution characteristics and factors influencing oral warfarin adherence in patients after heart valve replacement. *Patient Prefer Adherence*. 2018;3(12):1641-8. DOI: 10.2147/PPA.S172223

Библиографическая ссылка:

Маркова М.М., Полунина О.С., Полунина Е.А. Вклад в частоту развития кровотечений – носительства полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина в аспекте комплаентности у пациентов после протезирования митрального клапана механическими протезами // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №4. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-4/1-2.pdf> (дата обращения: 06.07.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-2. EDN RZQXMI*

Bibliographic reference:

Markova MM, Polunina OS, Polunina EA. Vklad v chastotu razvitija krvotечений – nositel'stva polimorfizmov, vlijajushhih na metabolizm varfarina v aspekte komplajentnosti u pacientov posle protezirovaniya mitral'nogo klapana mehanicheskimi protezami [Contribution to the frequency of bleeding - carrier of polymorphism affecting warfarin metabolism in the aspect of compliance in patients after mitral valve prosthesis with mechanical prostheses]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2022 [cited 2022 Jul 06];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-4/1-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-2. EDN RZQXMI

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-4/e2022-4.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY