

## 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.<sup>1</sup>, Сычев Д. А.<sup>2,3</sup>, Мирзаев К. Б.<sup>2</sup>, Казаков Р. Е.<sup>3</sup>, Смирнов В. В.<sup>3</sup>, Магомедова Н. М.<sup>1</sup>, Голухова Е. З.<sup>1</sup>

**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.

<sup>1</sup>ФГБНУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; <sup>2</sup>ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ; <sup>3</sup>ФГБУ 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](mailto: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.<sup>1</sup>, Sychev D. A.<sup>2,3</sup>, Mirzaev K. B.<sup>2</sup>, Kazakov R. E.<sup>3</sup>, Smirnov V. V.<sup>3</sup>, Magomedova N. M.<sup>1</sup>, Golukhova E. Z.<sup>1</sup>

**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.

<sup>1</sup>FSBSI Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery; <sup>2</sup>SBEI APO Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Healthcare Ministry; <sup>3</sup>FSBI 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).

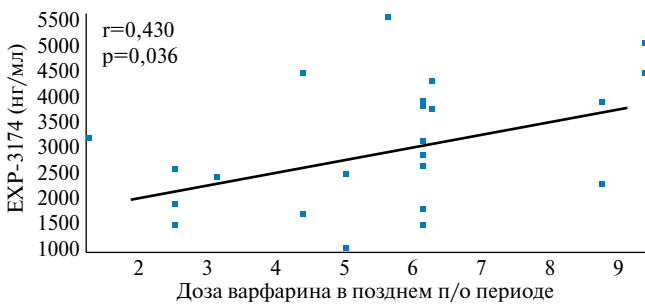
Масс-спектрометрический анализ проводился одновременно в трех режимах: 1. SCAN режим в позитивной полярности при значении  $m/z=435-427$  (лозартан и его метаболит), фрагментор — 70; 2. SIM режим в позитивной полярности при значении  $m/z=362,0$  (кортизол) фрагментор — 70; 3. SIM режим в позитивной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



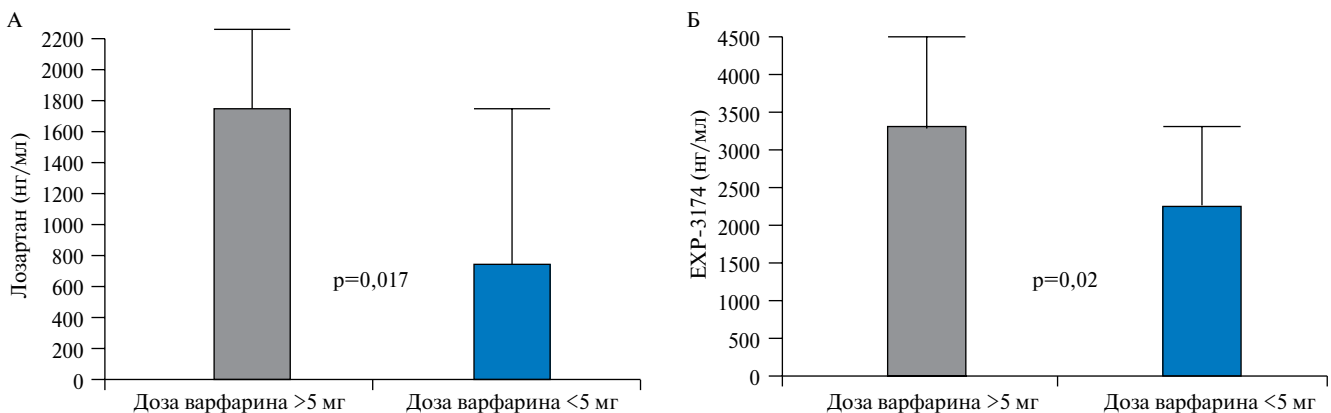
**Рис. 1.** Корреляция между дозой варфарина и концентрацией активного метаболита (Е-3174) в моче в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов независимо от полиморфизма гена *CYP2C9*.

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 ( $p=0,1$ ;  $p=0,4$ ).

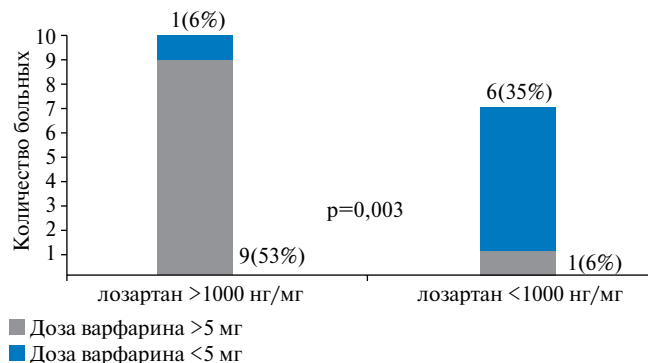


Рис. 3. Подобранные дозы варфарина в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с генотипом *CYP2C9*\*1/\*1 в зависимости от концентрации лозартана в моче.

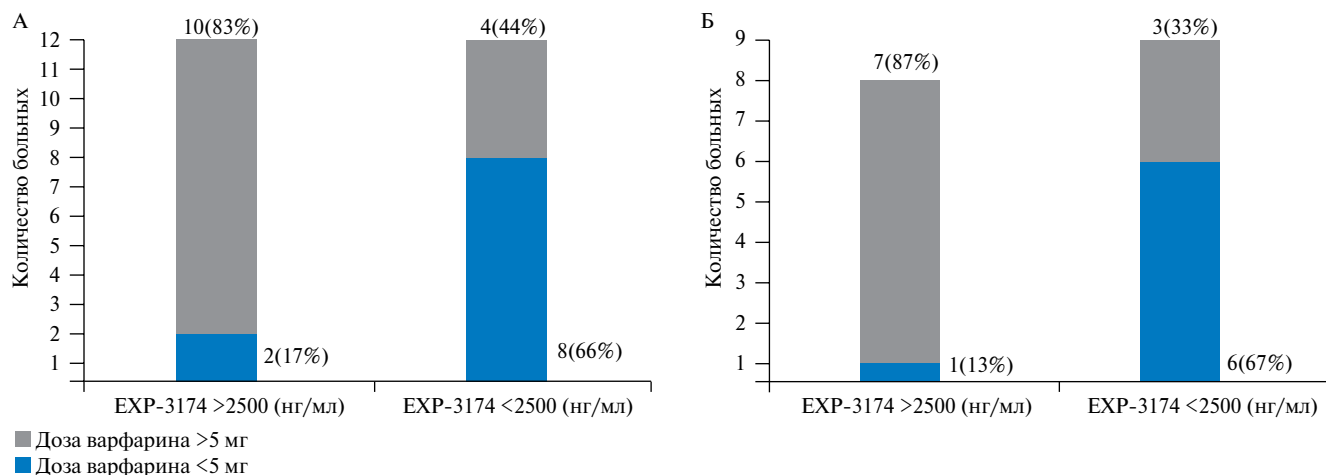


Рис. 4. Распределение пациентов по уровню концентрации активного метаболита (Е-3174) в моче, в зависимости от подобранной дозы варфарина в отдаленном послеоперационном периоде: а) независимо от генетических особенностей; б) пациенты с генотипом *CYP2C9*\*1/\*1.

### 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.