

К.С. ГЕОРГИЕВА, С.И. ПАВЛОВА, С.М. БОГДАНОВА

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ВАРФАРИНОМ НА ПРИМЕРЕ РАЗВИТИЯ ЧРЕЗМЕРНОЙ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТКИ ЧУВАШСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ С ПРОТЕЗИРОВАННЫМ КЛАПАНОМ СЕРДЦА

Ключевые слова: фармакогенетика, варфарин, международное нормализованное отношение, протезированный клапан сердца, фибрилляция предсердий, чувашская популяция, CYP2C9, VKORC1, этническая группа.

Фибрилляция предсердий по сей день остается значимой проблемой здравоохранения во всем мире, а в сочетании с клапанной болезнью сердца ухудшает прогнозы пациента. У больных с протезированными клапанами сердца обязательным условием профилактики тромбоэмболических осложнений является применение антикоагулянтов. Препаратами выбора остаются антикоагулянты непрямого действия, в частности варфарин. В данной статье представлен клинический случай повышенной чувствительности к варфарину у пациентки чувашской популяции с имплантированным митральным клапаном. В послеоперационном периоде выявлены трудности с контролем целевого международного нормализованного отношения. В статье рассмотрены факторы, которые могли способствовать увеличению чувствительности к варфарину у данной пациентки. Представлены современные литературные данные о полиморфизмах генов CYP2C9 и VKORC1, предопределяющих повышенную чувствительность к варфарину, и их распространенности. Клинический случай демонстрирует перспективность внедрения фармакогенетического тестирования как инструмента, увеличивающего эффективность и безопасность фармакотерапии в отдельных этнических группах.

Введение. В отдельных клинических случаях (протезированные клапаны сердца) с целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендовано применение антагонистов витамина К, в частности варфарина [1–3, 7]. Значимыми при подборе доз данного препарата являются генетические особенности пациента, а именно носительство полиморфизмов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику.

В метаболизме варфарина задействованы такие изоферменты цитохрома P₄₅₀, как CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 и другие. Наиболее важными генетическими детерминантами дозирования варфарина являются генотипы CYP2C9 (ключевой изофермент) и VKORC1, кодирующий субъединицу 1 витамин К-эпоксид-редуктазного комплекса. Стоит отметить, что исследования распространенности мутаций CYP2C9 и VKORC1 в отдельных этнических группах немногочисленны. Так, частота носительства аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у больных различных этнических групп в популяции Российской Федерации, получающих терапию варфарином, составляет около 20%. Аллель CYP2C9*2 преобладает у русских и армян и редко встречается у якутов, бурятов, тувинцев, а аллель CYP2C9*3 чаще встречается у черкесов, лакцев, аварцев и даргинцев [1, 4, 6–8]. Распространенность полиморфизма генов VKORC1 и CYP2C9 в чувашской популяции, имеющей свои этнические и исторические особенности формирования, на сегодняшний день подробно не изучалась.

Цель работы – проанализировать клинический случай повышенной чувствительности к варфарину у пациентки чувашской популяции с имплантированным митральным клапаном.

Материалы и методы исследования. Был проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентки М., чувашка, 71 год.

Результаты исследования. М. наблюдалась в терапевтическом отделении с основным диагнозом: комбинированное поражение митрального и трехстворчатого клапанов. Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС): комбинированный порок митрального клапана (МК). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIA с сохраненной фракцией выброса – 62%, III функционального класса. Нарушение ритма по типу постоянной формы фибрилляции предсердия (ФП). С сопутствующим диагнозом: гипертоническая болезнь (ГБ) III стадии, 1-й степени, атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Из анамнеза. В 2003 г. выявлена ФП нормосистолической формы. При ЭхоКГ был отмечен митральный порок, площадь митрального отверстия 2,9 см², митральная недостаточность 2-й степени, трикуспидальная и аортальная недостаточности 1-й степени. В 2005 г. диагностирована ГБ с максимальным подъемом давления до 220/110 мм рт. ст. В 2007 г. выставлен диагноз – ХРБС, по данным ЭхоКГ – поражение аортального и МК. По шкале CHA₂DS₂–VASc – 3 балла, по шкале HAS–BLED – 1 балл. Кардиохирургом неоднократно было предложено оперативное лечение, от которого М. категорически отказывалась. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений была назначена терапия варфарином в дозе 3,75 мг/сутки. Комплаентность низкая: прием лекарственного средства М. отрицает, МНО не контролировалось.

В 2016 г. пациентка перенесла ишемический инсульт (ИИ) в бассейне левой передней мозговой артерии, правой средней мозговой артерии с двусторонней пирамидной недостаточностью. В 2017 г. – повторный ИИ в бассейне правой передней мозговой артерии с легким парезом в левой ноге. УЗИ выявило нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, стеноз подключичной артерии – 40%, правой общей сонной – 25–30%, правой внутренней сонной – 20%, левой общей сонной артерии – 35%, левой наружной сонной – 25%. В 2018 г. наблюдалось усиление одышки и приступов сердечной астмы. По результатам ЭхоКГ: кальциноз МК II степени, митральная недостаточность IV степени, площадь митрального отверстия – 1,2 см², трикуспидальная недостаточность 3, стеноз и недостаточность аортального клапана 1-й степени. В 2019 г. проведена операция протезирования МК механическим протезом Карбоникс № 30 с сохранением подклапанных структур обеих митральных створок, тромбэктомия из ушка левого предсердия, пластика трехстворчатого клапана по Де Вига в условиях искусственного кровообращения. Ранний послеоперационный период гладкий, без осложнений. Выписана с рекомендациями приема варфарина внутрь 3,75 мг/сутки, МНО при выписке 1,75. Для терапии сопутствующей патологии М. принимала: дигоксин 0,0625 мг, бисопролол 5 мг, лозартан 12, 5 мг, аторвастатин 10 мг, торасемид 5 мг, спиронолактон 25 мг.

Спустя месяц М. госпитализирована в реанимационное отделение. На фоне регулярного приема варфарина в рекомендованной дозе была выявлена избыточная степень гипокоагуляции, МНО – 12. При поступлении были выявлены: анемия (гемоглобин – 58,0 г/л), на ЭКГ – ФП, нарушение процессов реполяризации в миокарде левого желудочка. В ходе стационарного лечения произведены трансфузии свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы, одышка уменьшилась, артериальное давление 110/80 мм рт. ст., явления ХСН скомпенсированы. С учетом высокой степени гипокоагуляции было проведено генотипирование методом ПЦР в режиме реального

времени. Определяли полиморфизмы: *2, *3, *5, *6 гена *CYP2C9*, rs9923231 гена *VKORC1* (маркер G1639A), rs2108622 гена *CYP4F2* (маркер G1279A), rs11676382 гена *GGCX* (маркер 2084+45 G>C). У М. выявлены дикие типы генов *CYP2C9**5 (C/C), *CYP4F2* (C/C), *GGCX* (G/G), *CYP2C9**6 (A/A), а значимые полиморфизмы представлены в таблице.

Генетические полиморфизмы пациентки

Ген	Полиморфизм	Идентификатор	Генотип	Эффект
CYP2C9	430 C>T (Arg144Cys) точечная замена цитозина на тимин в позиции 430	rs1799853	C/T	замена аргинина на цистеин в положении 144, снижение активности фермента
CYP2C9	1075 A>C (Ile359Leu) точечная замена аденина на цитозин в позиции 1075	rs1057910	A/C	замена изолейцина на лейцин в положении 359, увеличение метаболизма варфарина
VKORC1	-1639 G>A точечная замена гуанина на аденин в позиции 1639	rs9923231	A/A	дефицит фермента, снижение активной формы витамина К

Для расчета индивидуальной дозы варфарина разработаны специальные алгоритмы, наиболее известный – калькулятор WarfarinDosing, учитывающий, как клинические (возраст, пол, масса, рост, национальность, образ жизни), так и генетические факторы. С его помощью была подобрана доза варфарина – 1,25 мг/сутки (в 1,5 раза меньше ранее назначенной дозы). Состояние М. стабилизировалось, достигнуто МНО – 3,2.

Обсуждение. Немаловажным является приверженность пациента к фармакотерапии. В данном случае пациентка подтвердила, что не принимала варфарин в стартовой дозировке, что повлекло за собой дважды перенесенные кардиоэмболические инсульты. В связи с этим была проведена беседа о значимости постоянной антикоагулянтной терапии и возможностях контроля МНО в домашних условиях, с помощью портативных автоматических коагулометров.

Клинически значимыми факторами риска у пациентки М. явились хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, женский пол и пожилой возраст. Пожилой и старческий возраст является одним из ключевых немодифицируемых факторов риска кровотечения, а прием варфарина увеличивает геморрагический риск. К основным причинам повышенной чувствительности у возрастных пациентов относят: гипоальбуминемию, снижение активности изоферментов цитохрома P₄₅₀, снижение абсорбции витамина К, лекарственное взаимодействие, приводящее к повышению концентрации варфарина [1, 4, 5, 7]. Стоит отметить, что пациентка находилась в послеоперационном периоде, ассоциированном с различными нарушениями системы гемостаза (гипопроотеинемия, приходящее снижение функции почек), приводящими к увеличению свободной фракции варфарина.

Основным предрасполагающим фоновым фактором развития повышения чувствительности к варфарину явилось сочетание полиморфизмов, а именно rs1799853 (*CYP2C9**2) (генотип CT), rs1057910 (*CYP2C9**3) (генотип AC) и rs9923231 (маркер 1639 G> A) гена *VKORC1* (генотип AA). Для гена *CYP2C9* известны аллельные варианты, приводящие к снижению метаболизма варфарина, наиболее распространенными из которых в европейской популяции являются rs1799853 (*CYP2C9**2) и rs1057910 (*CYP2C9**3). Носительство данных

аллельных вариантов приводит к снижению активности фермента CYP2C9 до 12% и 5%, соответственно, а риск развития геморрагических осложнений увеличивается в 3 раза, что объясняется уменьшением выведения препарата из организма, его кумуляцией и развитием повышенной чувствительности к его антикоагулянтному эффекту [9, 10, 11]. Другим важным генетическим фактором является полиморфизм гена *VKORC1*, кодирующего субъединицу 1 витамин К-эпоксид-редуктазного комплекса. Известно около 10 полиморфизмов, разделенных на 5 гаплотипов и сформированных в группы А (гаплотипы H1 и H2) и В (гаплотипы H7, H8, H9). Полиморфизм rs9923231 (маркер *G1639A*) гена *VKORC1* (генотип AA) ассоциирован с увеличением чувствительности к варфарину и повышенным риском кровотечений при его применении. Быстрые темпы достижения антикоагулянтного эффекта чаще всего связаны с носительством «неблагоприятного генотипа» – аллельных вариантов *CYP2C9*2* или *CYP2C9*3*, или генотипа AA гена *VKORC1*, или одновременного носительства двух гетерозиготных полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1*.

В развитии кровотечения могли сыграть роль и межлекарственные взаимодействия, а именно: аторвастатин, дигоксин, торасемид и лозартан. Аторвастатин, метаболизирующийся с участием изофермента CYP3A4, при одновременном назначении с варфарином вступает в конкуренцию за метаболизм, опосредованный данным ферментом, и при приеме варфарина, может увеличивать протромбиновое время [9, 12, 13]. Однако подобное взаимодействие, считается минимально клинически значимым. Это применимо и к комбинациям с дигоксином, торасемидом и лозартаном, но исключать их вклад в повышение антикоагулянтных свойств варфарина полностью нельзя.

Выводы. Данный клинический пример свидетельствует о значимости большого количества факторов в повышении чувствительности к варфарину. Они могут быть как модифицируемыми (индекс массы тела, сопутствующие заболевания, одновременный прием других лекарств), так и немодифицируемыми (пол, возраст, генетические полиморфизмы). На сегодняшний день сведения о частоте и распространенности генетических полиморфизмов населения нашей страны немногочисленны. Очевидно, внедрение фармакогенетического тестирования в малых этнических группах с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является перспективным в рамках персонализированной медицины.

Литература

1. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования / Д.А. Сычев, И.М. Антонов, И.В. Игнатьев и др. // Кардиология. 2010. № 5. С. 42–46.
2. Баирова Т.А., Самбялова А.Ю., Рычкова Л.В. и др. Фармакогенетический алгоритм дозирования варфарина в российской популяции // Acta biomedica scientifica. 2019. № 4(3). С. 40–44.
3. Клинический случай персонализации терапии варфарином: фармакогенетическое тестирование и межлекарственное взаимодействие / К.С. Георгиева, С.И. Павлова, С.М. Богданова и др. // Фармакогенетика и фармакоэкономика. 2020. № 2. С. 30–31.
4. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. № 15(3). С. 393–406.
5. Опыт индивидуализации применения и дозирования пероральных антикоагулянтов в условиях функционирования центра персонализированной медицины / Н. А. Румянцев, Д.А. Сычев, В.Г. Кулес, Р.Е. Казаков и др. // Казанский медицинский журнал. 2015. № 96(6). С. 1065–1068.
6. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. № 14(1). С. 58–64.

7. Сычев Д.А., Шувеев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога // *Consilium Medicum*. 2017. № 19(1). С. 61–68.
8. Caldeira D., David C., Costa J., Ferreira J.J., Pinto F.J. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.*, 2018, vol. 4(2), pp. 111–118.
9. Lip Gyh, Andreotti F., Fauchier L., Huber K. et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*. 2011, vol. 13(5), pp. 723–746.
10. Lip Gyh, Collet J.P., Caterina R., Fauchier L. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*, 2017, vol. 19(11), pp. 1757–1758.
11. Malik A.H., Yandrapalli S., Aronow W.S., Panza J.A., Cooper H.A. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart*, 2019, vol. 105(18), pp. 1432–1436.
12. Poli D., Antonucci E., Grifoni E., Abbate R. et al. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol.*, 2009, vol. 54(11), pp. 999–1002.
13. Poli D., Antonucci E., Marcucci R., Fatini C. et al. Risk of bleeding in very old atrial fibrillation patients on warfarin: relationship with ageing and CHADS2 score. *Thromb Res.*, 2007, vol. 121(3), pp. 347–352.

ГЕОРГИЕВА КСЕНИЯ СЕРГЕЕВНА – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия (KseniaPharm@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-1408>).

ПАВЛОВА СВЕТЛАНА ИВАНОВНА – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (flavonoid@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).

БОГДАНОВА СВЕТЛАНА МИХАЙЛОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (svetochbogd@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-9092>).

Ksenia S. GEORGIEVA, Svetlana I. PAVLOVA, Svetlana M. BOGDANOVA

**PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC FEATURES
OF THE RESPONSE TO WARFARIN THERAPY ON THE EXAMPLE
OF EXCESSIVE HYPOCOAGULATION DEVELOPMENT IN A PATIENT
OF THE CHUVASH POPULATION WITH A PROSTHETIC HEART VALVE**

Key words: pharmacogenetics, Warfarin, international normalized ratio, prosthetic heart valve, atrial fibrillation, Chuvash population, CYP2C9, VKORC1, ethnic group.

Atrial fibrillation remains a significant public health problem worldwide to this day, and in combination with valvular heart disease it worsens the patient's prognosis. In patients with prosthetic heart valves, the use of anticoagulants is a prerequisite to prevent thromboembolic complications. Indirect anticoagulants, in particular, Warfarin, remain the front-line therapy. This article presents a clinical case of hypersensitivity to Warfarin in a patient of the Chuvash population with an implanted mitral valve. In the postoperative period, difficulties were identified to control the target international normalized ratio. The article examines the factors that could contribute to an increase in sensitivity to Warfarin in this patient. Current literature data on polymorphisms of the CYP2C9 and VKORC1 genes that predetermine hypersensitivity to Warfarin and their prevalence are presented. The clinical case demonstrates the prospects for introducing pharmacogenetic testing as a tool that increases the effectiveness and safety of pharmacotherapy in certain ethnic groups.

References

1. Sychev D.A., Antonov I.M., Ignat'ev I.V. et al. Antikoagulyantnoe deistvie i bez-opasnost' primeneniya varfarina pri ego dozirovani, osnovannom na rezul'tatakh farmakogeneticheskogo testirovaniya: rezul'taty pervogo Rossijskogo prospektivnogo issledovaniya [Anticoagulant effect and safety of warfarin in its dosing based on the results of pharmacogenetic testing: results of the first Russian prospective study]. *Kardiologiya*, 2010, no. 5. pp. 42–46.

2. Bairova T.A., Sambyalova A.Yu., Rychkova L.V. et al. *Farmakogeneticheskii algoritm dozirovaniya varfarina v rossiiskoi populyatsii* [Pharmacogenetic algorithm of warfarin dosing in the Russian population]. *Acta biomedica scientifica*, 2019, no. 4(3). pp. 40–44.
3. Georgieva K.S., Pavlova S.I., Bogdanova S.M. et al. *Klinicheskii sluchai personalizatsii terapii varfarinom: farmakogeneticheskoe te-stirovanie i mezhlekarstvennoe vzaimodeistvie* [Clinical case of personalization of warfarin therapy: pharmacogenetic testing and drug-drug interaction]. *Farmakogenetika i farmakogenomika*, 2020, no. 2, pp. 30–31.
4. Mirzaev K.B., Fedorinov D.S., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. *Mul'tietnicheskii analiz kardiologicheskikh farmakogeneticheskikh markerov genov tsitokhroma P450 i membrannykh transporterov v rossiiskoi populyatsii* [Multiethnic analysis of cardiological pharmacogenetic markers of cytochrome P450 genes and membrane transporters in the Russian population]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v kardiologii*, 2019, no. 15(3), pp. 393–406.
5. Rumyantsev N. A., Sychev D.A., Kukes V.G. et al. *Opyt individualizatsii primeneniya i dozirovaniya peroral'nykh antikoagulyantov v usloviyakh funktsionirovaniya tsentra personalizirovannoi meditsiny* [Experience of individualization of the use and dosing of oral anticoagulants in the functioning of the center for personalized medicine]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2015, no. 96(6), pp. 1065–1068.
6. Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. *Novye podkhody k individualizirovannomu vyboru peroral'nykh antikoagulyantov u bol'nykh fibrillyatsiei predserdii* [New approaches to the individualized choice of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2018, no. 14(1), pp. 58–64.
7. Sychev D.A., Shuev G.N., Torbenkov E.S., Adriyanova M.A. *Personalizirovannaya me-ditsina: vzglyad klinicheskogo farmakologa* [Personalized medicine: the view of a clinical pharmacologist]. *Consilium Medicum*, 2017, no. 19(1), pp. 61–68.
8. Caldeira D., David C., Costa J. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.*, 2018, vol. 4(2), pp. 111–118.
9. Lip Gyh, Andreotti F., Fauchier L., Huber K. et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*, 2011, vol. 13(5), pp. 723–746.
10. Lip Gyh, Collet J.P., Caterina R., Fauchier L. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*, 2017, vol. 19(11), pp. 1757–1758.
11. Malik A.H., Yandrapalli S., Aronow W.S., Panza J.A., Cooper H.A. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart.*, 2019, vol. 105(18), pp. 1432–1436.
12. Poli D., Antonucci E., Grifoni E., Abbate R. et al. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol.*, 2009, vol. 54(11), pp. 999–1002.
13. Poli D., Antonucci E., Marcucci R., Fatini C. et al. Risk of bleeding in very old atrial fibrillation patients on warfarin: relationship with ageing and CHADS2 score. *Thromb Res.*, 2007, vol. 121(3), pp. 347–352.

KSENIA S. GEORGIEVA – Assistant Lecturer, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (KseniaPharm@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-1408>).

SVETLANA I. PAVLOVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (flavonoid@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).

SVETLANA M. BOGDANOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (svetochbogd@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-9092>).

Формат цитирования: Георгиева К.С., Павлова С.И., Богданова С.М. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности ответа на терапию варфарином на примере развития чрезмерной гипокоагуляции у пациентки чувашской популяции с протезированным клапаном сердца [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2022. – № 4. – С. 97–102. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/11>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-97-102.