

АНАЛИЗ ПОВТОРНЫХ СЛУЧАЕВ КРОВОТЕЧЕНИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТКИ ЧУВАШСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (клинический случай)

Ключевые слова: фармаконадзор, безопасность фармакотерапии, варфарин, чувашки, межлекарственное взаимодействие, отсутствие терапевтического эффекта.

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий у больных с протезированными клапанами сердца варфарин все еще остается стандартным препаратом в реальной клинической практике. Однако на фоне терапии варфарином часто встречаются кровотечения, часть из которых фатальна. Причина такой ситуации заключается в узком терапевтическом диапазоне и широких индивидуальных вариациях дозирования этого препарата. Среди факторов, определяющих эффективность и безопасность варфарина, важными считают модифицируемые (к примеру, межлекарственные взаимодействия, вредные привычки) и немодифицируемые (возраст, пол, генетические особенности).

Был проведен анализ возможных причин развития кровотечений и сложностей с подбором дозы варфарина и достижением целевых показателей международного нормализованного отношения у пациентки, находившейся на базе Бюджетного учреждения «Республиканский кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Пациентка К. (чувашка, 68 лет), получавшая варфарин по поводу фибрилляции предсердий клапанного генеза, была неоднократно госпитализирована (апрель 2023 г., август 2023 г.) с признаками кровотечений после самолечения нестероидными противовоспалительными препаратами и антибиотиками цефалоспоринового ряда. Среди других факторов, предрасполагающих к изменению чувствительности к варфарину, были выявлены: пожилой возраст, женский пол, повышенный индекс массы тела. Однако носительства полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1, повышающих чувствительность к варфарину, диагностировано не было. Дополнительные трудности достижения целевых показателей международного нормализованного отношения могли быть связаны с заменой используемого лекарственного препарата на варфарин другого производителя. Анализ повторных случаев гипокоагуляции и трудностей достижения целевых значений международного нормализованного отношения на фоне приема варфарина не выявил фармакогенетических факторов риска, но с большой долей вероятности был связан с низкой комплаентностью, нежелательными лекарственными взаимодействиями и различиями в терапевтической эквивалентности используемых препаратов варфарина. С помощью региональной медицинской информационной системы была осуществлена актуализация состояния пациентки. Полученные данные свидетельствуют о возможном риске развития повторного кровотечения, что, вероятно, связано со сменой фирмы производителя варфарина.

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) в настоящее время остается значимой проблемой общественного здравоохранения во всем мире, а в сочетании с клапанной болезнью сердца ухудшает прогнозы пациента. В связи с этим профилактика тромбоэмболических осложнений при ФП является первоочередной целью лечения. Известно, что терапия антагонистами витамина К (АВК) обеспечивает стабильную профилактику тромбоэмболических осложнений у таких пациентов. Основным представителем АВК с наибольшей доказательной базой для терапии у пациентов с механическими протезами клапанов сердца является варфарин. Согласно данным литературы, скорректированная доза варфарина способствует снижению риска ишемического инсульта примерно на 60% [10].

Среди факторов, обеспечивающих эффективность и безопасность варфарина, особое внимание уделяется возрасту и полу пациента, одномоментному применению других лекарственных препаратов или алкоголя, курению, а также генетическим особенностям пациента [2, 6, 7]. Наибольший клинический вклад вносят полиморфизмы генов *CYP2C9* и *VKORC*, увеличивая риск развития геморрагических осложнений [6–8].

Узкое терапевтическое окно и широкая вариабельность эффектов варфарина у различных пациентов требуют тщательного контроля международного нормализованного отношения (МНО) и часто приводят к нежелательным реакциям в реальной клинической практике [6–11]. Проблема подбора дозы варфарина может усугубляться в случаях использования препаратов с различной терапевтической эквивалентностью. На сегодняшний день на российском рынке представлено шесть производителей дженерических препаратов варфарина. Однако данных по сравнительным испытаниям на терапевтическую эквивалентность воспроизведенных препаратов варфарина недостаточно [1, 3, 4]. Используемые в нашей стране дженерики часто различаются как по профилю эффективности, так и безопасности. Некоторые исследователи рекомендуют проводить замену одного дженерического препарата другим у стабильного пациента лишь в случае крайней необходимости [1, 5, 8, 11].

Выявление возможных причин развития кровотечений на фоне приема варфарина, сложности при подборе дозы этого препарата, а также достижение целевых показателей МНО у представителей отдельных этнических групп являются актуальными.

В статье приведен анализ клинического случая пациентки, госпитализированной в БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Пациентка считала себя чувашкой, отрицала межэтнические браки как минимум в двух поколениях.

Фармакогенотипирование было осуществлено на базе АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Материалом для определения полиморфизмов послужили 4 мл венозной крови пациента, выделение ДНК и определение полиморфизмов генов *CYP2C9* (*rs1057910*, *rs1799853*) и *VKORC1* (*rs9923231*) было осуществлено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторе «Dtlite» компании «ДНК-Технология» (Россия).

Описание клинического случая. Пациентка К., женщина, 68 лет, чувашка.

23 августа 2023 г. К. была экстренно госпитализирована в БУ «РКД» с предварительным диагнозом: «Гипокоагуляционный синдром. Передозировка непрямыми антикоагулянтами (варфарин) от 23.08.2023». При поступлении жаловалась на резкое изменение цвета мочи до ярко-розового, возникновение кровоподтеков на верхних и нижних конечностях. При опросе К. указывала на прием в предшествующие два дня ибупрофена (400 мг, «Ибупрофен», Синтез ОАО, Россия) ввиду выраженного болевого синдрома в суставах и поясничном отделе.

Ревматический анамнез у пациентки К. с 1978 г., одышка при физических нагрузках с 1980 г., проводилась круглогодичная бициллинопрофилактика. По эхокардиографии: фракция выброса – 61,9%, без зон гипокинезии. При проведении коронароангиографии от 2014 г. выявлены интактные коронарные артерии, гипоплазия правой коронарной артерии.

С 2013 г. была выявлена гипертоническая болезнь с максимальным подъемом цифр до 198/138 мм рт.ст., адаптирована к артериальному давлению 115/80 мм рт.ст.

Гипертонические кризы были редкие, сопровождались слабостью, дрожью в теле, купировались одной таблеткой каптоприла (25 мг). В 2016 г. при проведении УЗИ почек были диагностированы диффузные изменения почечных синусов с обеих сторон.

С 2012 г. начала отмечать перебои в работе сердца, с 2014 г. были задокументированы пароксизмы ФП с кратковременными эпизодами потери сознания. В феврале 2015 г. пациентке выполнено электрофизиологическое исследование, точечная радиочастотная катетерная абляция (РЧА) правого перешейка в условиях Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева.

В 2017 г. в БУ «РКД» была осуществлена имплантация электрокардиостимулятора Юниор SR ввиду слабости синусового узла (СССУ) с синдромом брадикардии-тахикардии, переходящей СА-блокадой II-III степени с паузами асистолии до 3,2 с, пароксизмальной ФП с паузами асистолии до 8,2 с. В последующем синкопальные состояния не повторялись, антиаритмическая терапия проводилась соталолом 160–240 мг.

С 2018 г. пароксизмы ФП стали беспокоить часто. В связи с нарастанием явлений сердечной недостаточности в 2019 г. в НМИЦССХ имени А.Н. Бакулева было проведено протезирование митрального клапана Карбоникс-28 и Лабиринт IIIВ. Пациентке была оттитрована доза варфарина (10 мг, 4 табл./сут), однако пациентка рекомендованной терапии не придерживалась, препарат принимала периодически, МНО не контролировала.

В 2022 г. в условиях БУ «РКД», ввиду симптомной тахисистолической ФП, резистентной к урежающей антиаритмической терапии, сопровождающейся сердечной недостаточностью и гемодинамическими расстройствами, была проведена РЧА атрио-вентрикулярного соединения.

Пациентка была выписана с рекомендациями приема варфарина (10 мг/сут, «Варфарин-Штада», Stada, Польша) и поддержанием целевого диапазона МНО в пределах 2,5–3,5. В качестве базисной терапии назначались следующие препараты: бисопролол (2,5 мг/сут, «Конкор Кор», MERCK, Германия), лозартан (100 мг/сут, «Лориста», KRKA, Словения), амлодипин (5 мг/сут, «Калчек», Ipka, Индия), розувастатин (20 мг/сут, «Розувастатин-С3», Северная звезда, Россия), эзетимиб (10 мг/сут, «Отрио», Акрихин, Россия) и спиронолактон (25 мг/сут, «Верошпирон», Гедеон Рихтер, Венгрия).

Из анамнеза выявлено, что у пациентки уже ранее были эпизоды выраженной гипокоагуляции. Так, 26 апреля 2023 г. она была доставлена по линии скорой медицинской помощи в БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии с предварительным диагнозом при поступлении: «[Z03.8] Наблюдение при подозрении на другие болезни или состояния: медикаментозная гипокоагуляция», где, по данным региональной медицинской информационной системы, при сборе жалоб К. описывала ухудшение самочувствия в связи с повышением артериального давления до 190/100 мм рт.ст. в течение недели, выраженную слабость в сочетании с появлением синяков по всему телу, ежедневных носовых кровотечений. Со слов К., в течение трех предшествующих дней также были кашель и рвота с прожилками крови. Несмотря на имеющиеся симптомы кровотечения, 24 апреля 2023 г. в связи с болями в суставах, без согласования с лечащим врачом, самостоятельно выполнила внутримышечную инъекцию диклофенака (25 мг/мл-3 мл, «Диклофенак», Хемофарм А.Д., Сербия) и цефтриаксона (1 г, «Цефтриаксон», Биосинтез ПАО, Россия), отметив выраженную кровоточивость в месте инъекции. Прием алкоголя, биологически активных добавок, нарушение диеты пациентка исключала, симптомов острой респираторной инфекции на момент осмотра не имела.

При поступлении в приемно-диагностическое отделение БУ «ГКБ № 1» были отмечены изменения в коагулограмме (табл. 1). Картина компьютерной томографии не исключала признаков диффузного альвеолярного кровотечения. Были отмечены

зоны снижения пневматизации легочной ткани по типу матового стекла в обоих легких: малоинтенсивные небольшие участки в прикорневых отделах верхних долей, в нижних долях, более выраженные в средней доле справа, в S4, S5 и в нижней доле слева. Процент поражения легких – 48%. Клинических данных за двустороннюю полисегментарную вирусную пневмонию не было.

Пациентке в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) было перелито четыре дозы свежезамороженной плазмы, одна доза эритроцитарной массы. После стабилизации состояния была переведена в кардиологическое отделение, где осуществлялся подбор дозы варфарина. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика изменений коагулограммы у пациентки К. за время нахождения в БУ «ГКБ № 1» (с 26 апреля по 10 мая)

Показатели коагулограммы	26.04	27.04	29.03	01.05	02.05	05.05	07.05	08.05	09.05
	при поступлении / после переливания								
АЧТВ, с	142,2 / 47,1	36,2	24,7	25,8	25,8	25,6	–	–	39,7
ПВ, с	282,7 / 25	22,1	16,6	11,4	13,2	13,6	15,9	18,1	35,7
МНО, безразм. ед.	21,4 / 2,45	2,03	1,6	1,02	1,22	1,37	1,32	1,76	3,41
Фибриноген, г/л	4,81 / 4,42	4,33	4,87	6,21	6,21	–	–	–	4,44
ПТИ, %	4,6 / 44,8	50,68	67,47	94,3	85,85	83,4	62,1	61,87	31,21

Примечание. «–» обозначает отсутствие сведений; АЧТВ – активированное частичное тромбластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ПВ – протромбиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс.

На 14-е сутки госпитализации (10 мая 2023 г.) состояние пациентки стабилизировалось, МНО – 3,41. Пациентка была выписана с рекомендациями продолжения приема варфарина в дозе 10 мг (4 табл./сут).

23 августа 2023 г. при лабораторном исследовании в БУ «РКД» были выявлены следующие изменения в коагулограмме: активность протромбина по Квику: 2%, тромбиновое время: 19 с, АЧТВ: 87 с, протромбиновое время: 147,3 с, МНО: 17,69, фибриноген по Клауссу: 2,92 г/л. Пациентка была госпитализирована в ОРИТ с последующим проведением переливания одной дозы свежезамороженной плазмы. На следующие сутки, 24.08.2023, ее перевели в кардиологическое отделение для дальнейшей коррекции дозы варфарина.

Во время нахождения пациентки в отделении была инициирована терапия варфарином другого производителя («Варфарин», ООО Озон, Россия). За время стационарного лечения (38 дней) отмечались выраженные сложности с подбором дозы варфарина для достижения целевого МНО. Время нахождения в терапевтическом диапазоне МНО за весь срок госпитализации – 20%, тогда как оптимальным значением считается от 70% и выше. В результате к 33-му дню нахождения в стационаре была подобрана доза «Варфарин-Озон» в количестве шести таблеток в день (15 мг), МНО при выписке достигало 2,77. График измерений МНО при нахождении пациентки в больничном учреждении представлен на рис. 1.

Кроме варфарина пациентке проводилась сопутствующая фармакотерапия: биспролол (2,5 мг/сут, «Биспролол» Озон Фарм ООО, Россия), лозартан (100 мг/сут, «Лозартан», ООО Озон, Россия), амлодипин (5 мг/сут, «Амлодипин», Озон ООО, Россия), аторвастатин (20 мг/сут, «Аторвастатин», Озон ООО, Россия) и спиронолактон (25 мг/сут, «Спиронолактон», Озон ООО, Россия).

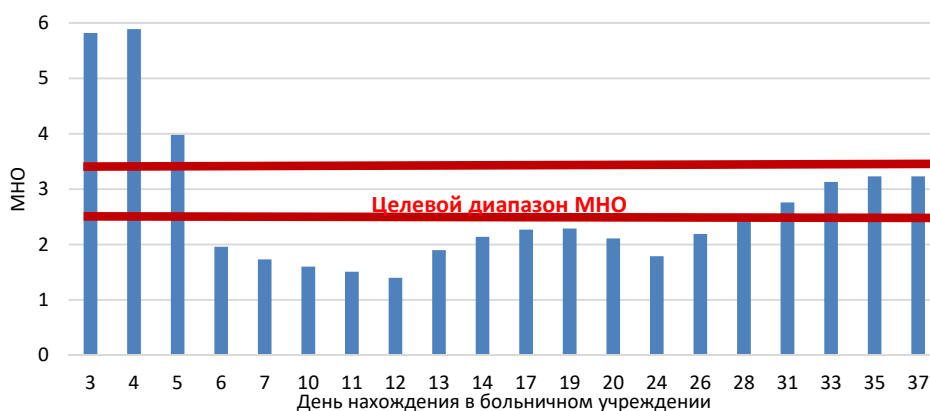


Рис. 1. Динамика изменения МНО у пациентки в период ее стационарного лечения в БУ «РКД»

В связи с длительным пребыванием за пределами терапевтического диапазона МНО было решено провести фармакогенетическое тестирование по клинически значимым генам, определяющим чувствительность к варфарину. Фармакогенотипирование продемонстрировало отсутствие полиморфизмов по генам *CYP2C9* и *VKORC1* (табл. 2).

Таблица 2

Результаты фармакогенетического исследования пациентки К.

<i>VKORC1</i> (-1639 G>A, rs9923231)	<i>CYP2C9*2</i> (430 C>T, rs1799853)	<i>CYP2C9*3</i> (A>C, rs1057910)
G/G	C/C	A/A

Пациентка выписана с диагнозом:

Диагноз основной: [I08.3] Комбинированное поражение митрального, аортального и трехстворчатого клапанов. ХРБС: Комбинированный митральный порок. Митральная недостаточность 2-3-й степени. Аортальная недостаточность 1-й степени. Относительная трикуспидальная недостаточность 3-й степени. Состояние после протезирования МК механическим протезом Карбоникс № 28. Митральная недостаточность 1-2-й степени. Лабиринт IIIB от 27.03.2019. Рецидив фибрилляции – трепетания предсердий, тахисистолическая форма (риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc – 5 баллов, риск кровотечений по шкале HAS-BLED – 3 балла). CCCY: синдром брадикардии-тахикардии: преходящая СА-блокада 3-й степени с паузами асистолии желудочков до 8,2 с, пароксизмальная рецидивирующая тахисистолическая ФП (EHRA = 2-3). Состояние после РЧА правого перешейка от 03.02.2015. Состояние после имплантации электрокардиостимулятора «ЮниорSR» в режиме VVIR от 04.04.2017. Дислокация электрода. Состояние после ревизии, репозиции электрода от 19.04.2017. РЧА АВ-соединения от 11.10.2022. Передозировка непрямыми антикоагулянтами (варфарином) от 26.04.2023. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени тяжести, скорректированная переливанием эритроцитарной взвеси от 29.04.2023.

Осложнение: Хроническая сердечная недостаточность IIA с ФВ – 67,4 %, ФК III. Легочная гипертензия 1-й степени.

Диагноз сопутствующий: [I11.9] Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточности. Гипертоническая болезнь II стадии, контролируемая, достигнуты целевые цифры АД. Гиперлипидемия IIA

типа. Хроническая болезнь почек 3А стадии (СКФ по формуле СКД-EPI – 57 мл/мин/1,73 м²), риск 4. Целевое АД менее 130-139/70-79 мм рт.ст. Атеросклероз аорты. Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии сложного генеза с рассеянной органосимптоматикой, ангиоспастическим, вестибулоатактическим синдромом, легкими когнитивными нарушениями. Состояние после низведения устья ВСА слева от 2008 г. Нарушение толерантности к глюкозе. Избыточная масса тела (ИМТ 27,5 кг/м²).

Диагноз конкурирующий: Гипокоагуляционный синдром. Передозировка непрямых антикоагулянтов (варфарин) от 23.08.2023.

С помощью региональной медицинской информационной системы была осуществлена актуализация данных пациентки К. Последнее обращение в больничное учреждение к врачу-терапевту от 07.03.2024. Согласно собранному анамнезу, пациентка вновь получает «Варфарин-Штада» в дозе 11,25 мг (4,5 табл./сут).

Однако, по результатам коагулограммы от 07.03.2024, у пациентки имелись признаки гипокоагуляции: АЧТВ – 59,8 с, протромбиновое время – 59,5 с, МНО – 5,81, фибриноген по Клауссу – 4,11 г/л, ПТИ – 19,32%. Врачом-терапевтом были даны рекомендации о дальнейшем приеме варфарина без коррекции дозового режима (11,25 мг), что демонстрирует риск развития повторного кровотечения и экстренной госпитализации.

Временная шкала представлена на рис. 2.



Рис. 2. Временная шкала динамики состояния пациентки К.

Обсуждение. Был проанализирован клинический случай пациентки-чувашки К. с хронической болезнью сердца и тахисистолической формой ФП, которая на фоне приема непрямого антикоагулянта варфарина неоднократно поступала в экстренном порядке в больничные учреждения с признаками кровотечения. Погрешности в диете, прием биологически активных добавок или иных препаратов на основе растительного сырья, вредные привычки (алкоголь, курение) К. отрицала. Развитие кровотечений в описанных случаях произошло после несогласованного с врачом приема пациенткой лекарственных препаратов: нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антибиотиков-цефалоспоринов.

Одновременный прием НПВП с варфарином в клинической практике может приводить к нежелательным лекарственным взаимодействиям за счет различных механизмов: как фармакодинамическое потенцирование антикоагулянтного эффекта варфарина, так и фармакокинетическое взаимодействие на уровне распределения и метаболизма. Принимаемые пациенткой препараты (варфарин, диклофенак, ибупрофен) характеризуются высоким связыванием

с белками плазмы крови (более 90%), что могло способствовать вытеснению варфарина из связи с белком и увеличению его свободной концентрации в плазме крови. Следует обратить внимание также на то, что оба класса лекарственных препаратов метаболизируются в печени с участием *CYP2C9*. Этот факт также мог стать причиной конкурентного субстратного ингибирования, способствующего повышению концентрации варфарина.

Стоит отметить, что усугубление симптомов передозировки антикоагулянтом при первом описанном эпизоде гипокоагуляции также могло быть обусловлено дополнительным межлекарственным взаимодействием с цефтриаксоном, который усиливает гипопротромбинемический эффект варфарина за счет влияния на кишечные бактерии, продуцирующие витамин К, а также ингибируя выработку витамин-К-зависимых факторов свертывания и активности тромбоцитов [10]. Кроме того, нельзя полностью исключать и межлекарственные взаимодействия с другими препаратами, принимаемыми пациенткой по сопутствующей патологии. Таковыми могли стать аторвастатин и лозартан. Аторвастатин, метаболизирующийся с помощью *CYP3A4*, мог вступать в межлекарственное фармакокинетическое взаимодействие на уровне метаболизма, опосредованного данным ферментом. Однако подобное взаимодействие, как и комбинация с лозартаном, считается минимально клинически значимым.

Среди факторов, способствующих изменению чувствительности пациентки к варфарину, могли быть нарушения экскреторной функции почек, повышающие чувствительность к антикоагулянту. Дополнительно имеются данные о том, что чем выше индекс массы тела пациента, тем больше требуется поддерживающая доза антикоагулянта: у нашей пациентки ИМТ – 27,5 кг/м² [5–7, 10, 12].

Нами были выявлены имеющиеся у пациентки К. немодифицируемые факторы, способные увеличить риск развития гипокоагуляции. К примеру, женский пол ассоциирован с большей чувствительностью к варфарину, чем мужской. В том числе с возрастом чувствительность к антагонистам К увеличивается. Среди немодифицируемых факторов наибольший вклад в формирование индивидуальной реакции на варфарин вносят генетические особенности пациента, достигая 90% [6–8, 10]. Проведенное нами фармакогенетическое тестирование не выявило носительство полиморфизмов клинически значимых генов (*CYP2C9*2*, **3* и *VKORC1*). С учетом всех клинических (пол, возраст, рост, вес, этническая принадлежность и сопутствующая терапия), а также генетических факторов нами был выполнен расчет дозы варфарина с помощью калькулятора, доступного на сайте warfarin.dosing.org, которая составила 7,9 мг/сут, что было сопоставимо со средней дозой, принимаемой пациенткой (10 мг/сут).

При повторном эпизоде кровотечения и госпитализации пациентки К. были отмечены сложности при подборе дозы варфарина и целевого диапазона МНО (разброс составил от 1,74 до 6,8). Процент удержания целевого МНО за весь срок госпитализации составил лишь 20%. Причиной усугубления ситуации, вероятно, послужило изменение производителя варфарина, так как на сегодняшний день остаются недостаточными данные о терапевтической эквивалентности дженерических препаратов между собой [3, 4, 8, 12].

Таким образом, с целью снижения рисков гипокоагуляции необходим ответственный подход к обучению пациентов относительно взаимодействий варфарина как с компонентами диеты, так и другими классами лекарственных препаратов. Такое обучение врачи должны проводить как на стационарном,

так и амбулаторном уровнях. По-видимому, пристальное внимание пациента, принимающего варфарин, следует обратить на риски, связанные с бесконтрольным приемом безрецептурных препаратов, содержащих НПВП. Важным является более тщательный контроль показателей МНО при переводе пациента на варфарин другого производителя с целью исключения возможного гипо- или гиперкоагулянтного эффекта.

Выводы. 1. Наиболее вероятной причиной развития повторных кровотечений на фоне приема варфарина у пациентки с ФП и протезированным клапаном сердца стало межлекарственное взаимодействие с НПВС и цефтриаксоном, тогда как фармакогенетических особенностей (*CYP2C9*2*, **3* и *VKORC1*), повышающих чувствительность к варфарину, выявлено не было.

2. Увеличение времени подбора дозы варфарина и достижения целевого МНО могло быть также связано с переводом пациента на терапию антикоагулянтом другого производителя.

Литература

1. *Леонова М.В.* Клиническая эквивалентность генериков и оригинальных препаратов, применяемых в кардиологии: что нам известно? // *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23, № 12. С. 920–927.
2. *Максимов М.Л., Бонцевич Р.А., Бурашников И.С.* Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей / под ред. проф. М.Л. Максимова. Казань: ИД «МедДок», 2021. 948 с.
3. *Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г.* Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004. Т. 3, № 4. С. 77–82.
4. *Мешковский А.П.* Место дженериков в лекарственном обеспечении // *Фарматека*. 2003. № 3. С. 103–104.
5. *Скирденко Ю.П., Николаев Н.А.* Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018. Т. 14, № 1. С. 58–64.
6. *Сычев Д.А., Шувеев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А.* Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19, № 1. С. 61–68.
7. *Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатьев И.В.* Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования // *Кардиология*. 2010. № 5. С. 42–46.
8. *Andrade C.* Bioequivalence of generic drugs. *J Clin Psychiatry* 2015, vol. 76(9), pp. 1130–1132. DOI: 10.4088/JCP.15f10300.
9. *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. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvx028.
10. *Camm A.* ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010, vol. 12(10), pp. 1360–1420. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278.
11. *Faasse K., Cundy T., Gamble G., Petrie K.* The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosom Med.*, 2013, vol. 75(1), pp. 90–96. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182738826.
12. *Malik A., Yandrapalli S., Aronow W. et al.* Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart*, 2019, vol. 105(18), pp. 1432–1436. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314767.

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>).

Ksenia S. GEORGIEVA, Svetlana I. PAVLOVA

ANALYSIS OF RECURRENT HAEMORRHAGE AGAINST THE BACKGROUND OF TAKING WARFARIN IN A FEMALE PATIENT OF THE CHUVASH POPULATION (a clinical case)

Key words: pharmacovigilance, safety of pharmacotherapy, Warfarin, the Chuvash, drug interaction, lack of therapeutic effect.

In order to prevent thromboembolic complications in atrial fibrillation in patients with prosthetic heart valves, Warfarin still remains a standard drug in real-life clinical practice. However, against the background of Warfarin therapy, haemorrhage is common; in some cases it can be fatal. The reason for this situation lies in a narrow therapeutic range and wide individual dosage variations of this drug. Among the factors determining the effectiveness and safety of Warfarin, modifiable (for example, drug interactions, bad habits) and non-modifiable (age, gender, genetic characteristics) ones are considered important. The authors of the paper analyzed possible causes of haemorrhage and difficulties with Warfarin dose finding and achievement of targets for international normalized ratio in a female patient who was passing treatment at the Budgetary Institution "Republican Cardiological Dispensary" under the Health Ministry of the Chuvash Republic. Patient K. (a female Chuvash, 68 years old), who received Warfarin for valvular atrial fibrillation, was repeatedly hospitalized (April 2023, August 2023) with signs of haemorrhage after self-medicating with non-steroidal anti-inflammatory drugs and Cephalosporin antibiotics. Among other factors predisposing to changes in sensitivity to Warfarin, the following were identified: old age, female gender, increased body mass index. However, the carrier state of polymorphism in CYP2C9 and VKORC1 genes that increase sensitivity to Warfarin were not diagnosed. Additional difficulties in achieving the targets of international normalized ratio could be associated with the replacement of the drug taken to Warfarin from another manufacturer. The analysis of recurrent cases of hypocoagulation and difficulties in achieving the target values of the international normalized ratio against the background of taking Warfarin did not reveal pharmacogenetic risk factors, but was most likely associated with low compliance, undesirable drug interactions and differences in the therapeutic equivalence of Warfarin drugs used. With the help of a regional medical information system, the patient's condition was updated, the data obtained indicate a possible risk of recurrent haemorrhage, which is probably due to a change in the manufacturer of Warfarin.

References

1. Leonova M.V. *Klinicheskaya ekvivalentnost' generikov i original'nykh preparatov, primenyayemykh v kardiologii: chto nam izvestno?* [Clinical equivalence of generics and original drugs used in cardiology: What do we know?]. *Consilium Medicum*, 2021, vol. 23, no. 12, pp. 920–927.
2. Maksimov M.L., ed., Maksimov M.L., Bontsevich R.A., Burashnikova I.S. *Klinicheskaya farmakologiya i ratsional'naya farmakoterapiya dlya praktikuyushchikh vrachei* [Clinical pharmacology and rational pharmacotherapy for practitioners]. Kazan, MeDDoK Publ., 2021, 948 p.
3. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Belolipetskaya V.G. *Vybor lekarstvennogo preparata v kardiologii: na chto dolzhen orientirovat'sya prakticheskii vrach?* [The choice of a drug in cardiology: what should a practitioner focus on?]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2004, vol. 3, no. 4, pp. 77–82.
4. Meshkovskii A.P. *Mesto dzhenerikov v lekarstvennom obespechenii* [The place of generics in drug provision]. *Farmateka*, 2003, no. 3, pp. 103–104.
5. 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, vol. 14, no. 1, pp. 58–64.
6. Sychev D.A., Shuev G.N., Torbenkov E.S., Adriyanova M.A. *Personalizirovannaya meditsina: vzglyad kliniche-skogo farmakologa* [Personalized medicine: the view of a clinical pharmacologist]. *Consilium Medicum*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 61–68.
7. Sychev D.A., Antonov I.M., Ignat'ev I.V. *Antikoagulyantnoe deistvie i bezopasnost' primeneniya varfa-rina pri ego dozirovani, osnovannom na rezul'tatakh farmakogeneticheskogo testirovaniya: rezul'taty pervogo rossiiskogo prospektivnogo issledovaniya* [Anticoagulant effect and safety of warfarin administration during its dosing based on the results of pharmacological testing: the results of the first Russian prospective study]. *Kardiologiya*, 2010, no. 5, pp. 42–46.
8. Andrade C. Bioequivalence of generic drugs. *J Clin Psychiatry*, 2015, vol. 76(9), pp. 1130–1132. DOI: 10.4088/JCP.15f10300.
9. 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 Cardio-vasc Pharmacother*, 2018, vol. 4(2), pp. 111–118. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvx028.

10. Camm A. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010, vol. 12(10), pp. 1360–1420. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278.

11. Faasse K., Cundy T., Gamble G., Petrie K. The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosom Med.*, 2013, vol. 75(1), pp. 90–96. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182738826.

12. Malik A., Yandrapalli S., Aronow W. et al. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart*, 2019, vol. 105(18), pp. 1432–1436. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314767.

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>).

Формат цитирования: Георгиева К.С., Павлова С.И. Анализ повторных случаев кровотечений на фоне приема варфарина у пациентки чувашской популяции (клинический случай) [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2024. № 3. С. 49–58. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/3/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-3-49-58.