

**Н. В. Кох¹, Г. А. Цветовская^{1,2}, Я. В. Новикова¹, Е. Н. Воронина¹,
М. Л. Филипенко¹, Г. И. Лифшиц^{1,2}**

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
просп. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия

² Новосибирский государственный университет
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

E-mail: natalikokh@gmail.com

ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ИЗМЕНЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗИРОВКИ ВАРФАРИНА *

Изучена частота встречаемости полиморфизмов генов CYP2C9*2, *3 (R144C и I359L), C+1173T VKORC, G > A rs2108622 (V433M) CYP 4F2 и C > G rs11676382 GGCX у 118 пациентов, проживающих в Западно-Сибирском регионе, а также оценен вклад этих генетических маркеров в изменение терапевтической дозировки варфарина. Больные принимали варфарин более года. Эффективность принимаемой дозы препарата оценивалась с помощью МНО. Носительство аллельных вариантов генов определялось с помощью ПЦР. Получены достоверные отличия средних ежедневных доз варфарина в зависимости от генотипа VKORC: для пациентов с генотипом CC средняя доза составила $7,1 \pm 2,3$ мг, генотипом CT – $4,8 \pm 1,9$, генотипом TT – $2,8 \pm 0,6$ мг. Присутствие медленного аллеля CYP2C9*3 также приводило к снижению индивидуальной ежедневной дозы: для генотипа *1/*1 средняя доза составила $5,8 \pm 2,5$, для *1/*3 – $4,1 \pm 2,6$ мг. Таким образом, из генетических маркеров наибольший вклад в подбор терапевтической дозировки варфарина вносит генотип VKORC1 и полиморфизм I359L гена CYP2C9.

Ключевые слова: варфарин, CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, GGCX.

Терапия варфарином (ВФ) применяется для профилактики тромбозов у пациентов из группы риска в связи с широким спектром патологических состояний. Основная проблема применения данного препарата – различие индивидуальных терапевтических доз. Назначение ВФ производится эмпирически, при этом начальная доза (2,5–5 мг) выбрана как среднестатистическая. Дальнейший режим дозирования и поддержание необходимого уровня гипокоагуляции устанавливается индивидуально при помощи лабораторного контроля терапии – анализа показателя международного нормализованного отношения (МНО) или протромбинового времени [1]. Для достижения терапев-

тического эффекта протромбиновое время должно быть увеличено в 2–4 раза от исходного, а МНО должно составлять 2–4 в зависимости от заболевания, опасности тромбоза, риска развития кровотечений и индивидуальных особенностей пациента. Сложности приема непрямых антикоагулянтов связаны с передозировкой препарата и кровотечениями различной степени тяжести. Кроме того, иногда наблюдается отсутствие эффекта от проводимого лечения, несмотря на повышение дозы препарата. Кровотечения наблюдаются примерно в 8 % случаев среди пациентов, принимающих ВФ, из них у 1 % лиц классифицируются как тяжелые (внутричерепные, ретропери-

* Работа выполнена при финансовой поддержке Интеграционного проекта СО РАН № 90 и федеральной целевой программы № 16.512.11.2073.

тонеальные), приводящие к госпитализации или переливанию крови, и у 0,25 % – как фатальные. Потенциально опасным для возникновения кровотечения считается уровень МНО более 4,0.

Средняя эффективная и безопасная доза ВФ тесно коррелирует с возрастом пациентов, наличием заболеваний печени, характером питания, поступлением витамина К и сопутствующей лекарственной терапией. Так, недельная доза препарата уменьшается с возрастом на 0,4 мг в год [2]. Однако средовые факторы объясняют лишь 17 % вариабельности терапевтической дозы ВФ и около 50 % составляют генетические факторы, участвующие в метаболизме препарата [3].

Антикоагулянтный эффект ВФ обусловлен его способностью снижать карбоксилирование витамин-К-зависимых факторов. Блокируя регенерацию восстановленной формы витамина К путем связывания витамин-К-эпоксидредуктазного комплекса (VKORC), ВФ влияет на витамин-К-зависимое карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты ферментом GGСХ (гамма-глутаматкорбоксилаза) у неактивных факторов свертывания крови: протромбина (II), VII, IX, и X факторов.

Ген VKORC1 открыт в 2004 г. [4]. В нем идентифицировано несколько полиморфных локусов, приводящих к изменению активности фермента, при этом они находятся в тесном неравновесии по сцеплению. Гаплотип, формирующий повышенную чувствительность к ВФ, когда требуются небольшие дозы, в литературе условно обозначается как А (+1173Т, –1639А). В то время как В – это гаплотип, приводящий к повышению дозы [5]. В нашем исследовании определялся полиморфизм, заключающийся в замене нуклеотида С на Т в положении +1173 (rs9934438), расположенный в регуляторной части гена. Аллель С связан с большей концентрацией VKORC и большей терапевтической дозой ВФ, чем аллель Т [2; 3].

Основным катализатором метаболизма ВФ является цитохром CYP2C9. Изменение в его активности может значительно влиять на чувствительность пациента к лечению ВФ. Вариант CYP2C9*1 является аллелем дикого типа, продуцирующим фермент с нормальной ферментативной активностью. Аллели CYP2C9*2 и *3 встречаются со значимой частотой в популяции европеоидов и

приводят к снижению активности фермента. Остальные аллельные варианты выявляются с частотой менее 1 %. Существуют различия в частотах встречаемости аллелей.

Цитохром CYP4F2 является оксидазой витамина К, преобразует его в неактивный метаболит ω-гидроксивитамин К1 [6]. Полиморфизм rs2108622 G > А, приводящий к аминокислотной замене V433M, снижает его функцию. В результате у носителей аллеля А (433M) потребность в ВФ может повышаться.

Еще одним ферментом, активность которого влияет на дозу ВФ, является гамма-глутамил карбоксилаза (GGСХ). Обнаружено несколько мутаций в гене GGСХ, связанных с понижением активности факторов свертываемости крови, что требует корректировки терапии тромбозов с использованием ВФ. Идентифицированы 37 однонуклеотидных замен в гене GGСХ, из которых одна значимая rs11676382 C > G выявлена в интроне 14.

Рекомендация о проведении предварительного генетического тестирования для индивидуализации подбора дозы ВФ утверждена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) и отражена в инструкции по применению препаратов. В России подбор дозы ВФ продолжает осуществляться эмпирически, без учета генетических особенностей метаболизма.

В работах по популяционной генетике показана высокая степень гетерогенности русского генофонда [7]. Это может быть связано с большой численностью русских и большой территорией расселения. В связи с этим для внедрения каких-либо генетических маркеров в медицинскую практику необходимы исследования частот аллелей и их фенотипического вклада на конкретной территории. Несмотря на значительный интерес к проблеме, в Западно-Сибирском регионе не проведено подобных исследований.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости полиморфизмов генов CYP2C9*2, *3 (R144C и I359L), C+1173T VKORC, G > А rs2108622 (V433M) CYP 4F2 и GGСХ rs11676382 C > G у пациентов, проживающих в Западно-Сибирском регионе, а также оценить вклад этих генетических маркеров в изменение терапевтической дозировки ВФ для данной группы больных.

Материал и методы

В исследование включены 118 пациентов, наблюдавшихся в условиях стационара и амбулаторно в Центре новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, из них 55 % мужчин и 45 % женщин. Средний возраст пациентов составил 51 ± 12 лет. У всех больных в анамнезе отмечены эпизоды артериального или венозного тромбоза, они принимали ВФ по показаниям в качестве антикоагулянтной терапии длительное время.

На каждого пациента заполнялся разработанный авторами оригинальный опросник, где фиксировались анамнестические данные, принимаемые сопутствующие лекарственные препараты, подобранная доза ВФ, при которой значение МНО находилось в интервале от 2,0 до 3,0, наличие осложнений антикоагулянтной терапии в анамнезе. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института; все пациенты подписали информированное согласие на участие в проекте.

У обследованных пациентов диагностированы фибрилляция и трепетание предсердий в 21 % случаев, тромбозы глубоких вен голени – в 38, осуществлено механическое протезирование клапанов сердца – в 20, перенесли ишемический инсульт – в 16, ТЭЛА – в 18 % случаев. У некоторых пациентов наблюдалась сочетанная патология. Среди сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия выявлялась у 27 % лиц, ИБС – у 17, перенесенный инфаркт миокарда – у 5, СД 2-го типа – у 5, язвенная болезнь желудка и / или двенадцатиперстной кишки – у 4 % больных. Пациентов с наличием печеночной и / или почечной недостаточности в исследование не включали. Средняя ежедневная доза ВФ составила $5,6 \pm 2,3$ мг, с минимальной дозой 1,25 и максимальной 15 мг. Подобранная доза препарата в 75 % случаев составляла от 3,125 до 7,5 мг, низкие дозы требовались 14 % больных, дозы свыше 8,75 мг – у 11 % обследованных.

МНО определяли с помощью тромбопластина «Тромборель С» («Dade Behring», Германия). Для определения аллельных вариантов генов из венозной крови выделяли ДНК с использованием стандартной процедуры. Генотипирование С+1173Т VKORC, CYP2C9*2 и *3, CYP 4F2 rs2108622 G > A и

GGCX rs11676382 C > G проводилось методом Real-time ПЦР.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 5.5. Для выявления отличий в дозах ВФ между пациентами, имеющими разные генотипы, использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису. Далее проводилось попарное сравнение групп пациентов с разным генотипом по значению дозы ВФ с помощью *U*-критерия Мана – Уитни с учетом поправки Бонферонни на множественные сравнения. В качестве нулевой гипотезы принималась гипотеза об отсутствии различий в группах. Тест на соблюдение равновесия Харди – Вайнберга проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Германия): <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>. Для всех статистических расчетов при $p < 0,05$ результат считали статистически значимым.

Результаты исследования и обсуждение

Частоты встречаемости генотипов исследуемых локусов представлены в таблице. Наиболее частыми сочетаниями генотипов были: CYP2C9*1/*1, VKORC +1173 CC – у 36,5 % лиц, CYP2C9*1/*1, VKORC +1173 CT – у 29 % пациентов. Некоторые теоретически возможные сочетания генотипов не обнаружены, что связано, по-видимому, с небольшим объемом выборки.

Генофонд русского народа – типично европейский. Однако внутри европейской расы существуют генетические отличия, отражающиеся на фенотипе. Выявленные нами частоты генетических аллелей отличаются от средних значений, полученных на европейских популяциях, но укладываются в дисперсию для европеоидной расы. Частота встречаемости аллелей CYP2C9*2 и *3 для изученной выборки составила 9 и 5 % соответственно. Суммарный процент медленных аллелей равен 14 %, что несколько ниже, чем в среднем в европейских популяциях. В азиатской популяции аллель *2 практически не встречается, *3 выявляется существенно реже, у 2 % лиц [8].

Наиболее частым генотипом С+1173Т VKORC был вариант С/С (46 % случаев). Частота встречаемости аллелей С – 68 и Т – 32 %, что в среднем соответствует данным,

Частоты встречаемости аллелей и генотипов исследуемых полиморфных локусов у обследованных пациентов

Полиморфный локус	Аллели, абс. (%)		Генотипы, абс. (%)			Соответствие равновесию Харди – Вайнберга, <i>p</i>
	С (*1)	Т (*2)	С/С	С/Т	Т/Т	
CYP2C9*2	214 (91)	22 (9)	96 (81)	22 (19)	0 (0)	0,26
	С (*1)	Т (*2)	С/С	С/Т	Т/Т	
CYP2C9*3	225 (95)	11 (5)	107 (91)	11 (9)	0 (0)	0,50
	А (*1)	С (*3)	А/А	А/С	С/С	
VKORC1 rs9934438	160 (68)	76 (32)	54 (46)	52 (44)	12 (10)	0,92
	С	Т	С/С	С/Т	Т/Т	
CYP 4F2 rs2108622	135 (73)	39 (27)	54 (52)	43 (42)	6 (6)	0,60
	Г	А	Г/Г	Г/А	А/А	
GGCX rs11676382	164 (90)	18 (10)	73 (77)	18 (23)	0 (0)	0,30
	С	Г	С/С	С/Г	Г/Г	

Примечание: *p* рассчитан по критерию согласия χ^2 Пирсона.

получаемым исследователями на европеоидной популяции. Так, в исследовании, выполненном в США, аллель С имел частоту 60,2, аллель Т – 39,8 % [9]. Среди африканской расы частота распространения аллеля С существенно выше (80–90 %) [10], а у азиатов ниже (10–15 %) [8], что коррелирует со средней дозировкой препарата у данных рас. Кроме того, у азиатов чаще наблюдаются осложнения в виде кровотечений.

Зависимость ежедневных доз от генотипа. Для определения вклада каждого полиморфного локуса были подсчитаны соотношения шансов (ОШ) попасть в группы с ежедневной дозой менее или более 5 мг. Наибольший вклад в терапевтическую дозу ВФ вносит полиморфизм гена VKORC1: присутствие аллеля Т повышает вероятность дозы ВФ менее 5 мг в 9,8 раз (С.И. = [4,826–19,900], $p = 10^{-11}$). Присутствие медленного аллеля CYP2C9*3 приводит к повышению шанса дозы ниже средней в 6,3 раза (С.И. = [1,273–31,713], $p = 0,01$). При носительстве редких аллелей генов CYP2C9*2, аллеля G rs11676382 GGСХ наблюдалась тенденция к снижению ежедневной дозы.

Получены достоверные отличия средних ежедневных доз ВФ в зависимости от генотипа VKORC (рис. 1): для пациентов с генотипом СС средняя доза составила $7,1 \pm 2,4$ мг, генотипом СТ – $4,8 \pm 1,9$, генотипом ТТ –

$2,8 \pm 0,6$ мг ($p_{(CC-CT)} = 10^{-6}$, $p_{(CT-TT)} = 8 \times 10^{-4}$, $p_{(CC-TT)} = 10^{-9}$).

В ранее проведенном исследовании [9] получены аналогичные результаты: средние дозы при всех трех генотипах достоверно отличались и составили для VKORC1 +1173 СС – 6,2 и СТ – 4,8 мг ($p = 0,001$), ТТ – 3,5 мг ВФ ($p = 0,001$). Исследования, осуществленные на европеоидах, проживающих в разных регионах, указывают на средние дозы ВФ для генотипа СС от 5,2 до 7,6 мг [11; 12], генотипа СТ – от 4,4 до 5,6, генотипа ТТ – от 2,4 до 3,7 мг препарата.

Согласно большинству данных, полученных *in vitro*, при наличии аллеля CYP2C9*2 аффинность к субстрату существенно не нарушается. Однако максимальная скорость метаболизма снижена на 30–50 % от уровня аллеля CYP2C9*1, что приводит к более низкой скорости выведения ВФ. Аминокислотная замена I359L, соответствующая аллелю CYP2C9*3, приводит к значительному снижению каталитической активности фермента до 90 % от уровня активности CYP2C9*1 [13].

В нашей работе получена ассоциация аллеля CYP2C9*3 со снижением ежедневной дозы: для генотипа *1/*1 средняя доза ВФ составила $5,8 \pm 2,5$ мг, *1/*3 – $4,1 \pm 2,6$ мг ($p = 0,03$), для аллеля CYP2C9*2 отличий в дозе не получено.

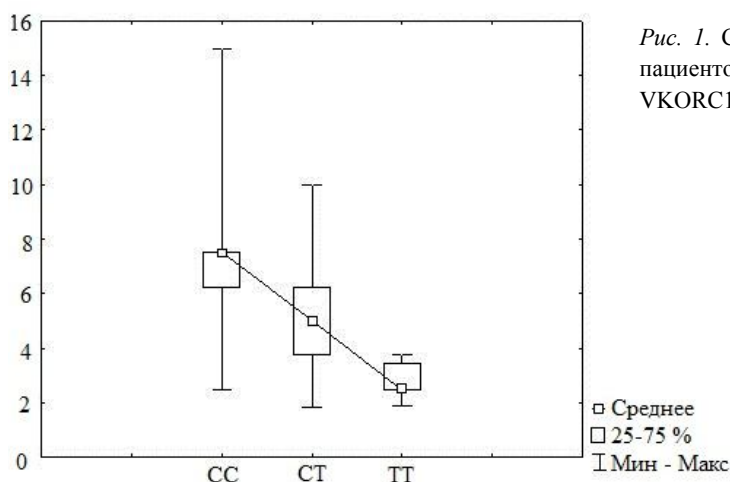


Рис. 1. Суточная доза варфарина у обследованных пациентов в зависимости от генотипа 1173 С > Т VKORC1

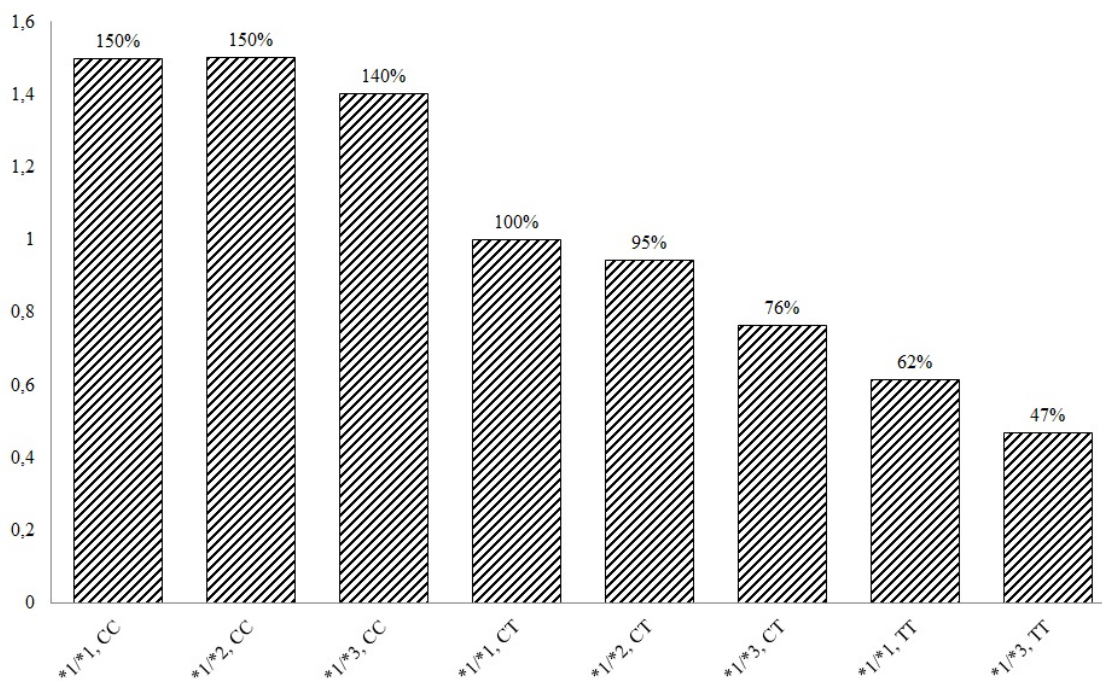


Рис. 2. Ежедневные индивидуальные дозы варфарина в зависимости от генотипа CYP2C9 (аллели *1/*2/*3) и VKORC1 (1173 С > Т), % от стандартной дозы 5 мг

S. Sanderson и соавт. [13] проведен мета-анализ, включавший 9 исследований и 2 775 пациентов, из которых 20 % были носителями медленных аллелей гена CYP2C9, из них 12 % имели CYP2C9*2 и 8 % – CYP2C9*3. Средние отличия в ежедневной дозе ВФ между CYP2C9*1/*1 и *1/*2 составили 0,85 мг, для *1/*3 – 1,92 мг. Относительный риск (RR) кровотечений при носительстве аллеля *2 – 1,9, *3 – 1,8. В других

исследованиях [13; 14] приводятся данные о влиянии генотипа CYP2C9 на дозу ВФ: наличие аллеля *2 приводит к изменению дозы от –14 до –20 %, наличие аллеля *3 – от –21 до –49 %.

В российском исследовании [15], выполненном на пациентах, проживающих в Московском регионе, общая частота распространения медленных генотипов CYP2C9 *1/*2, *1/*3, *2/*2, *3/*3, *2/*3 составила

32 %, что выше, чем у жителей Западно-Сибирского региона (27 %). Носители данных аллелей требуют меньшей поддерживающей дозы ВФ, характеризуются более частым возникновением кровотечения и большей нестабильностью значений МНО.

Аллельный полиморфизм гена CYP4F2 G > A (rs2108622) определен у 103 пациентов. Частота аллеля А составила 27, аллеля G – 73 %. Средняя ежедневная доза ВФ у пациентов с генотипом AA равна $8,5 \pm 3,3$ мг и была достоверно выше, чем у пациентов, имеющих аллель G, – $5,2 \pm 2,1$ мг ($p = 0,0013$). Мы не получили достоверных отличий в ежедневной дозе ВФ у гетерозигот и гомозигот по аллелю G. Следует обратить внимание, что в нашей группе пациентов с генотипом CYP4F2 AA не было пациентов с генотипом TT локуса +1173 VKORC1, что может объяснять такие значительные различия в средней дозе. Для более точной оценки вклада замены G > A CYP4F2 необходимо расширение выборки пациентов и формирование групп с одинаковым генотипом VKORC и CYP2C9. По данным M. Caldwell [3], при носительстве 433M (аллель A) индивидуальная доза ВФ увеличивается на 8 %.

Нами не получено достоверных отличий в дозе ВФ в зависимости от генотипа GGCCX, однако наблюдалась тенденция к более низким дозам у носителей аллеля G. Как показало исследование C. R. King и соавт. [16], охватившее 985 европейцев, проходивших терапию с использованием ВФ в различных медицинских центрах, данный полиморфизм является значимым прогностическим фактором, определяющим ошибочную дозировку, и коррелирует со снижением на 6,1 % дозы ВФ на каждый G аллель. Частота встречаемости аллеля G составила 14 % в группе пациентов, на 78 % состоящей из европейцев, а в нашем исследовании – 10 %.

Сочетание генотипов CYP2C9 и VKORC C+1173T и доза ВФ. Мы проанализировали влияние 3 SNP на индивидуальную дозировку ВФ. Введение поправки Бонферрони для множественного сравнения дает статистически значимое $p = 0,05 / 3 = 0,017$. Достоверность отличий наблюдалась только между группами с разными генотипами VKORC. При наличии CYP2C9*2, *3 аллелей установлена тенденция к снижению дозы (рис. 2).

Заключение

Впервые определены частоты встречаемости аллельных вариантов генов, определяющих метаболизм ВФ, у пациентов – жителей Западной Сибири. Частоты аллелей и генотипов в данном исследовании отличались от полученных в других регионах, в том числе Московской области. Отличия в генотипе C+1173T гена VKORC1 у пациентов достоверно влияют на подбор индивидуальной ежедневной дозы ВФ. Присутствие аллеля CYP2C9*3 ассоциировано со снижением ежедневной дозы, для аллеля CYP2C9*2 отличий в дозе ВФ не получено. Вклад других полиморфных локусов генов, связанных с метаболизмом ВФ, требует дальнейшего изучения на более масштабной выборке пациентов. Персонализированный подбор дозы ВФ, основанный на предварительном генетическом тестировании, позволит сократить период индукции препарата и снизить количество побочных явлений, что имеет большое экономическое и медико-социальное значение.

Список литературы

1. Kirkwood T. B. Calibration of Reference Thromboplastins and Standardisation of the Prothrombin Time Ratio // *Thromb. Haemost.* 1983. Vol. 49, № 3. P. 238–244.
2. Garcia D., Regan S., Crowther M., Hughes R. A., Hylek E. M. Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Clinical Practice. Implications for Safer Anticoagulation in the Elderly Population // *Chest.* 2005. Vol. 127. P. 2049–2056.
3. Caldwell M. D., Awad T., Johnson J. A., Gage B. F. CYP4F2 Genetic Variant Alters Required Warfarin Dose // *Blood.* 2008. Vol. 111, № 8. P. 4106–4112.
4. Li T., Chang C. Y., Jin D. Y., Lin P. J., Khvorova A., Stafford D. W. Identification of the Gene for Vitamin K Epoxide Reductase // *Nature.* 2004. Vol. 427. P. 541–544.
5. Rieder M. J., Reiner A. P., Gage B. F., Nickerson D. A., Eby C. S., McLeod H. L., Blough D. K., Thummel K. E., Veenstra D. L., Rettie A. E. Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352, № 22. P. 2285–2293.
6. McDonald M. G., Rieder M. J., Nakano M., Hsia C. K., Rettie A. E. CYP4F2 Is a

Vitamin K₁ Oxidase: An Explanation for Altered Warfarin Dose in Carriers of the V433M Variant // *Mol. Pharmacol.* 2009. Vol. 75. P. 1337–1346

7. *Balanovskaia E. V., Balanovskii O. P., Spitsyn V. A., Bychkovskaia L. S., Makarov S. V., Pai G. V., Rusakov A. E., Subbota D. S.* The Russian Gene Pool. Genogeography of Serum Genetic Markers (HP, GC, PI, TF) // *Genetika.* 2001. Vol. 37, № 8. P. 1125–1137.

8. *Yuan H. Y., Chen J. J., Lee M. T., Wung J. C., Chen Y. F., Charng M. J., Lu M. J., Hung C. R., Wei C. Y., Chen C. H., Wu J. Y., Chen Y. T.* A Novel Functional VKORC1 Promoter Polymorphism Is Associated with Inter-individual and Inter-ethnic Differences in Warfarin Sensitivity // *Hum. Mol. Genet.* 2005. Vol. 14, № 13. P. 1745–1751.

9. *D'Andrea G., D'Ambrosio R. I., Di Perina P., Chetta M., Santacroce R., Brancaccio V., Grandone E., Margaglione M.* A Polymorphism in the VKORC1 Gene is Associated with an Interindividual Variability in the Dose-anticoagulant Effect of Warfarin // *Blood.* 2005. Vol. 105, № 2. P. 645–649.

10. *Limdi N. A., McGwin G., Goldstein J. A., Beasley T. M., Arnett D. K., Adler B. K., Baird M. F., Acton R. T.* Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T Genotype on the Risk of Hemorrhagic Complications in African-American and European-American Patients on Warfarin // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 83, № 2. P. 312–321.

11. *Sconce E. A., Khan T. I., Wynne H. A., Avery P., Monkhouse L., King B. P., Wood P., Kesteven P., Daly A. K., Kamali F.* The Impact of CYP2C9 and VKORC1 Genetic Polymor-

phism and Patient Characteristics Upon Warfarin Dose Requirements: Proposal for a New Dosing Regimen // *Blood.* 2005. Vol. 106, № 7. P. 2329–2333.

12. *Wadelius M., Chen L. Y., Downes K., Ghori J., Hunt S., Eriksson N., Wallerman O., Melhus H., Wadelius C., Bentley D., Deloukas P.* Common VKORC1 and GGCX Polymorphisms Associated with Warfarin Dose // *Pharmacogenomics J.* 2005. Vol. 5, № 4. P. 262–270.

13. *Sanderson S., Emery J., Higgins J.* CYP2C9 gene Variants, Drug Dose, and Bleeding Risk in Warfarin-treated Patients: a HuGenet Systematic Review and Meta-analysis // *Genet. Med.* 2005. Vol. 7, № 2. P. 97–104.

14. *Margaglione M., Colaizzo D., D'Andrea G., Brancaccio V., Ciampa A., Grandone E., Di Minno G.* Geneticmodulation of Oral Anticoagulation with Warfarin // *Thromb. Haemost.* 2000. Vol. 84. P. 775–778.

15. *Мухеева Ю. А., Кропачева Е. С., Игнатъев И. В., Бультова Ю. М., Раменская Г. В., Сычев Д. А., Добровольский А. Б., Панченко Е. П.* Полиморфизм гена цитохрома P450C9(CYP2C9) и безопасность терапии варфарином // *Кардиология.* 2008. Т. 48, № 3. С. 52–57.

16. *King C. R., Deych E., Milligan P., Eby C., Lenzini P., Grice G., Porche-Sorbet R. M., Ridker P. M., Gage B. F.* Gamma-glutamyl Carboxylase and its Influence on Warfarin Dose // *Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 104, № 4. P. 750–754.

Материал поступил в редколлегию 17.06.2011

**N. V. Kokh, G. A. Tsvetovskaya, Ya. V. Novikova, E. N. Voronina,
M. L. Filipenko, G. I. Lifshits**

THE USE OF GENETIC TESTING FOR PERSONALIZED OPTIMIZATION OF WARFARIN THERAPY

The aim of our study was to investigate the frequency of occurrence of CYP2C9 *2, *3 (R144S and I359L), C+1173T VKORC and G > A rs2108622 (V433M) CYP 4F2 and C > G rs11676382 GGCX genes polymorphisms in patients of the West Siberian region of Russia, as well as to assess the contribution of these genetic markers to the change of therapeutic dosage of warfarin for this group of patients. The study included 118 patients (mean age 51 12 years) from the West Siberian region taking warfarin more than 1 year. Effectiveness of warfarin was assessed by the International Normalized Ratio. Presence of alleles was determined by polymerase chain reaction. Significant differences of average daily dose of warfarin depending on the VKORC genotype were revealed: for patients with genotype CC average dose was 7,1 ± 2,3 mg, with genotype CT – 4,8 ± 1,9, with genotype TT – 2,8 ± 0,6 mg. There were not significant differences in selected doses of warfarin depending on the CYP2C9 *2 genotypes. Patients with «slow allele» CYP2C9*3 required a lower dose of warfarin (*1/*1 – 5,8 ± 2,5 and *1/*3 – 4,1 ± 2,6 mg. Presence of CYP2C9 *2 or *3 alleles resulted in tendency to decrease of average daily dose of warfarin based on VCORK1 genotype. Thus, genotype VKORC1 and CYP2C9*3 among other genetic markers contributes most to the titration of a therapeutic dosage of warfarin in the West Siberian population.

Keywords: warfarin, CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, GGCX.