

# Полиморфизм гена CYP2C9 и эффективность варфарина у больных с фибрилляцией предсердий

В.И. Целуйко, Н.А. Ополонская, Т.В. Мотылевская

Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Областной кардиологический диспансер, Сумы

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий, варфарин, полиморфизм гена цитохрома P450 – CYP2C9, контроль международного нормализованного отношения

Согласно современным рекомендациям [1], больные с высоким риском тромбэмболических осложнений должны получать профилактическую антикоагулянтную терапию [2]. При этом, несмотря на наличие новых антитромбиновых препаратов, наибольшую доказательную базу имеет антагонист витамина К – варфарин [3, 7, 13, 19]. Препарат рекомендован пациентам с протезированием клапанов сердца [5], при наличии внутрисердечных тромбов [20], при тромбэмболии легочной артерий [18], в составе тройной терапии у лиц с фибрилляцией предсердий (ФП) и стентированием венечных артерий [12] и многих других состояниях с высоким риском тромбэмболических осложнений [10]. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов варфарин можно использовать у больных с ФП, однако у этой категории пациентов предпочтение следует отдавать новым антитромбиновым препаратам, показавшим высокую эффективность при большей безопасности. Низкая частота их применения в значительной степени обусловлена экономическими причинами: новые препараты имеют большую стоимость, что ограничивает их широкое внедрение в нашей стране. Следует отметить, что варфарин доказал свою эффективность при ФП в нескольких многоцентровых исследованиях (AFASAK I, SPAF, BAATAF, CAFA, SPINAF, EAFT), метаанализ которых свидетельствует о способности препарата снижать риск возникновения инсульта на 62 % [16]. Однако применение варфарина требует жесткого лабораторного контроля международного нормализованного отношения (МНО), так как препарат имеет узкое терапевтическое окно (МНО – 2–3).

При этом эффективность препарата не доказана, если МНО менее 1,6, а при значении показателя более 3,0 достоверно увеличивается риск кровотечений, что ставит под сомнение целесообразность применения препарата без должного лабораторного контроля.

Несмотря на тщательный лабораторный контроль, поддержать уровень МНО в пределах 2–3, даже в многоцентровых исследованиях удается в 50–70 % случаев [11, 15], в то время как в рутинной врачебной практике – менее 40 % [17]. Недостаточный лабораторный контроль при применении варфарина в значительной степени связан с многочисленными факторами, влияющими на эффективность препарата: возраст, пол, заболевания печени, щитовидной железы, взаимодействие с пищевыми продуктами и некоторыми лекарственными препаратами, а также мутации генов, влияющих на метаболизм препарата [4, 8, 14]. Установлено, что доза варфарина, назначаемая пациентам, снижается по мере увеличения возраста примерно на 0,4 мг в год. Причины, обуславливающие уменьшение дозы варфарина с возрастом, связаны как со снижением всасывания витамина К в кишечнике, гипопропротеинемией, так и с увеличением количества принимаемых препаратов, которые могут взаимодействовать через систему цитохромов в печени.

Зависимость оптимальной дозы варфарина от генетических факторов достигает 50 %. Изменения генов, влияющие на индивидуальную чувствительность к варфарину, условно можно разделить на мутации генов, обуславливающие снижение всасывания, влияющие на метаболизм препарата (мутации CYP2C9)

и гена, кодирующего молекулярную мишень препарата, – витамина К эпоксид-редуктазы (VKORC1). В европейской популяции частота мутаций в генах составляет 30–50 %, по данным российских исследователей – 20–30 % [6].

Полиморфизм гена в цитохроме P450 – CYP2C9 связан с активностью метаболизма варфарина и его концентрацией в крови. Известно, что варфарин состоит из двух энантиомеров: S- и R-варфарин, при этом S-форма в 3–5 раз более эффективна, чем R-варфарин. Метаболизм S-варфарина осуществляется изоферментом цитохрома P-450 2C3 (CYP2C9). Для CYP2C9 характерен генный полиморфизм с наличием CYP2C9\*1 (2 – дикого типа, и мутантных – CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3), которые имеют сниженную функциональную активность. При наличии CYP2C9\*2 или CYP2C9\*3 замедляется биотрансформация варфарина, что сопровождается повышением концентрации препарата в крови, увеличением частоты чрезмерной гипокоагуляции и высоким риском кровотечений [9]. Лица с данным генотипом (называемым «медленным») нуждаются в более осторожном подборе дозы препарата, и, как правило, необходимая поддерживающая доза варфарина ниже. Нами не обнаружено данных по встречаемости этих генотипов среди жителей Украины.

Цель исследования – изучить полиморфизм гена CYP2C9 у больных с фибрилляцией предсердий, проживающих в Украине, и оценить влияние данного полиморфизма на выбор дозы и эффективность варфарина.

## Материал и методы

Обследованы 100 пациентов с ФП в возрасте 31–84 лет (средний возраст – (61,84±0,91) года): 67 % мужчин, 33 % женщин. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Большинство (78 %) пациентов имели ИБС, артериальную гипертензию регистрировали у 69 %, сердечную недостаточность – у 47 %. Среди обследованных больных 10 % в анамнезе перенесли инфаркт миокарда, 16 % – инсульт.

Всем пациентам наряду с клинико-инструментальным обследованием проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена CYP2C9. Образцы буккального эпителия брали с помощью стерильных аппликаторов для взятия буккального эпителия. Экс-

Таблица 1  
Клинико-анамнестические данные обследованных пациентов

Показатель	Частота выявления показателя
Мужчины	67 (67 %)
Женщины	33 (33 %)
Постоянная форма ФП	70 (70 %)
Персистирующая форма ФП	12 (12 %)
Пароксизмальная форма ФП	3 (3 %)
ИБС	78 (78 %)
Гипертоническая болезнь	69 (69 %)
Хроническая сердечная недостаточность	47 (47 %)
Заболевания щитовидной железы	37 (37 %)
Хроническая почечная недостаточность / заболевания печени	26 (26 %)
Курение	23 (23 %)
Сахарный диабет	19 (19 %)
Инсульт	16 (16 %)
Язвенная болезнь	11 (11 %)
Инфаркт миокарда	10 (10 %)
Алкогольная зависимость	10 (10 %)
Тромбоэмболии в анамнезе	2 (2 %)
Возраст старше 65 лет	38 (38 %)
Возраст 65–75 лет	37 (37 %)
Нестабильное МНО	22 (22 %)
Бета-адреноблокаторы	96 (96 %)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / Антагонисты рецепторов ангиотензина II	77 (77 %)/22 (22 %)
Диуретики / антагонисты альдостерона	68 (68 %)
Сердечные гликозиды	55 (55 %)
Метаболическая терапия	44 (44 %)
Статины	39 (39 %)
Амиодарон	27 (27 %)
Антагонисты кальция	6 (6 %)
	<b>Величина показателя (M±m)</b>
Возраст, годы	61,84±0,91
Длительность ИБС	6,62±0,60
Длительность гипертонической болезни	6,48±0,68
CHADS <sub>2</sub> (средний балл)	1,77±0,10
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score (средний балл)	2,54±0,13
HAS-BLED (средний балл)	1,46±0,96

трагирование геномной ДНК проводили из 100 образцов буккального эпителия с помощью Diatom™ DNA Prep 200 набора реагентов для выделения ДНК из различного биологического материала («Лаборатория Изоген», Россия).

Таблица 2

Клинико-анамнестические показатели у больных с ФП в зависимости от исследуемого полиморфизма гена CYP2C9

Показатель	Генотип CC – нормальная гомозигота (дикий тип) (n=83)	Генотип CT – гетерозигота (n=13)	Генотип TT – мутантная гомозигота (мутант) (n=4)	Генотип CT + TT (n=17)
Женщины	30 (36,1 %)	3 (23,1 %)	0	3 (17,6 %)
Мужчины	53 (63,9 %)	10 (76,9 %)	4 (100 %)	14 (82,4 %)
Постоянная ФП	68 (81,9 %)	11 (84,6 %)	4 (100 %)	15 (88,2 %)
Персистирующая ФП	12 (14,5 %)	2 (15,4 %)	0	2 (11,8 %)
Пароксизмальная ФП	3 (3,6 %)	0	0	0
Хроническая сердечная недостаточность	39 (47 %)	8 (61,5 %)	0	8 (47,1 %)
Сахарный диабет	16 (19,3 %)	3 (23,1 %)	0	3 (17,6 %)
Инсульт в анамнезе	13 (15,7 %)	2 (15,4 %)	1 (25 %)	3 (17,6 %)
Гипертоническая болезнь	57 (68,7 %)	8 (53,8 %)	4 (100 %)	11 (64,7 %)
Васкулярная болезнь	7 (8,4 %)	3 (23,1 %)	0	3 (17,6 %)
Тромбоэмболии	2 (2,4 %)	0	0	0
Возраст 65–74 года	32 (38,6 %)	4 (30,8 %)	1 (25 %)	5 (29,4 %)
Артериальная гипертензия (выше 160 мм рт. ст.)	8 (9,6 %)	1 (7,7 %)	0	1 (5,9 %)
Хроническая почечная недостаточность / заболевания печени	22 (26,5 %)	3 (23,1 %)	1 (25 %)	4 (23,5 %)
Нестабильное МНО	19 (22,9 %)	3 (23,1 %)	0	3 (17,6 %)
Возраст больше 65 лет	33 (39,8 %)	4 (30,8 %)	1 (25 %)	5 (29,4 %)
Алкогольная зависимость	9 (10,8 %)	1 (7,7 %)	0	1 (5,9 %)
Заболевания щитовидной железы	31 (37,3 %)	5 (38,5 %)	1 (25 %)	6 (35,3 %)

Амплификацию фрагментов ДНК, содержащих полиморфные участки, проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) наборами PCR Core («Лаборатория Изоген», Россия) в амплификаторе GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, США). Праймеры синтезировала фирма «Литех» (Россия). Фрагменты ПЦР, содержащие однонуклеотидные полиморфизмы, обрабатывали эндонуклеазой рестрикции Bme 18I НПО «СибЭнзим» в соответствии с общепринятыми методиками. Продукты рестрикции разделяли с помощью 2 % агарозного гельэлектрофореза с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией на трансиллюминаторе производства Vilber Lourmat (Франция). Сепарационные профили фотографировали с помощью цифровой камеры.

Амплификационная смесь для типирования CYP2C9\*2 (rs1799853) полиморфизма содержала 200 нг ДНК, 1,5 пмоль каждого праймера: форварда 5'-GTATTTTGGCCTGAAACCCATA-3' и реверса 5'-GGCCTTGGTTTTCTCAACTC-3'.

Этапы амплификации состояли из иницирующей денатурации при 94 °С в течение 5 мин,

45 циклов последовательных денатураций при 94 °С – 30 с, отжига при 58 °С – 30 с, синтеза при 74 °С – 30 с. Полученный продукт ПЦР имел длину фрагмента ДНК 454 пар нуклеотидов (п. н.). В дальнейшем он подвергался воздействию эндонуклеазы рестрикции Bme 18I в течение 1,5 ч при 37 °С. Сайт узнавания для Bme 18I:

G▼G(A/T)C C

C C(T/A)G▲G.

В случае однонуклеотидной замены C430T в одной цепи на электрофореграмме мы наблюдаем три полосы рестрикции, которые соответствуют следующей длине фрагмента ДНК: 454 п. н., 397 п. н., 57 п. н. В случае отсутствия замены C на T наблюдают две полосы: 397 п. н. и 57 п. н. В случае замены C на T в обеих цепях определяется только одна полоса – 454 п. н., так как сайт рестрикции в данном случае отсутствует.

В процессе работы среди исследованных 100 образцов буккального эпителия было выявлено 83 образца с генотипом CC (дикий тип), 13 с генотипом CT и 4 с генотипом TT (мутант).

Все больные принимали варфарин в индивидуально подобранной дозе – от 0,75 до 7,5 мг

Таблица 3

Используемая доза варфарина для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

Доза варфарина, мг	Количество больных	МНО		
		2–3	> 3	< 2
<i>Генотип СС – нормальная гомозигота (дикий тип) (n=83)</i>				
< 2,5	5 (6 %)	3 (3,6 %)	1 (1,2 %)	1 (1,2 %)
2,5–3,5	39 (47 %)	4 (4,8 %)	4 (4,8 %)	9 (10,8 %)
3,6–4,9	25 (30,1 %)	24 (28,9 %)	0	1 (1,2 %)
5,0–7,5	14 (16,7 %)	11 (13,3 %)	0	3 (3,6 %)
<i>Генотип СТ – гетерозигота (n=13)</i>				
< 2,5	3 (23,1 %)	2 (15,4 %)	7,7 % (1)	0
2,5–3,5	7 (53,8 %)	5 (38,5 %)	15,4 % (2)	0
3,6–4,9	3 (23,1 %)	3 (23,1 %)	0	0
5,0–7,5	0	0	0	0
<i>Генотип ТТ – мутантная гомозигота (мутант) (n=4)</i>				
< 2,5	0	0	0	0
2,5–3,5	2 (50 %)	2 (50 %)	0	0
3,6–4,9	2 (50 %)	2 (50 %)	0	0
5,0–7,5	0	0	0	0
<i>Генотип СТ + генотип ТТ (n=17)</i>				
< 2,5	3 (17,6 %)	2 (11,8 %)	1 (5,9 %)	0
2,5–3,5	9 (53 %)	7 (41,2 %)	2 (11,8 %)	0
3,6–4,9	5 (29,4 %)	5 (29,4 %)	0	0
5,0–7,5	0	0	0	0

(средняя доза составила  $(3,33 \pm 0,12)$  мг). В день забора для исследования буккального эпителия всем пациентам определяли МНО, значения которого в последующем были использованы для анализа результатов.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета анализа данных Microsoft Excel 2007 и программы Biostat. С помощью методов параметрической и непараметрической статистики определяли среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm m$ ).

## Результаты и их обсуждение

Результаты генетического исследования у пациентов с ФП выявили три генотипа гена CYP2C9\*2: гомозиготы СС (дикий тип) – 83 больных, гетерозиготы СТ – 13 больных и гомозиготы ТТ (мутант) – 4 больных. Таким образом, носители мутантного аллеля составили 17 %. При анализе клинико-anamnestических показателей и исследуемого полиморфизма гена не обнаружили достоверных различий в зависимости от пола, возраста, сопутствующих заболеваний (табл. 2).

Учитывая, что исследуемый генотип влияет на биотрансформацию и концентрацию варфарина в крови, представляют интерес данные по изучению используемой дозы препарата для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений в зависимости от полиморфизма гена (табл. 3).

Средняя доза варфарина в группе гомозигот СС составила  $(3,46 \pm 0,13)$  мг, гетерозигот СТ –  $(2,5 \pm 0,26)$  мг, гомозигот ТТ –  $(3,28 \pm 0,29)$  мг. Учитывая малочисленность группы гомозигот ТТ, мы сочли целесообразным при анализе объединить две группы больных, носителей мутантного аллеля. При наличии мутации ни у одного пациента суточная доза варфарина не превышала 5 мг, в то время как у гомозигот с диким типом 16,7 % принимали более 5 мг. А удельный вес больных, применяющих варфарин в дозе менее 2,5 мг, среди гомозигот СС был почти в три раза меньше, чем при «медленном» генотипе. Дозу препарата свыше 3,5 мг принимали 46,8 % пациентов с диким типом и 29,4 % с мутацией.

Учитывая вариабельность индивидуальной чувствительности к варфарину и необходимость подбора дозы под контролем МНО, мы провели анализ лабораторного критерия в зависимости

Таблиця 4

Показатель МНО у больных с ФП в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 и дозы варфарина

Доза варфарина, мг	Генотипы		МНО 2–3		МНО > 3		МНО < 2	
	СС (n=83)	СТ+ТТ (n=17)	СС (n=83)	СТ+ТТ (n=17)	СС (n=83)	СТ+ТТ (n=17)	СС (n=83)	СТ+ТТ (n=17)
< 2,5	5 (6 %)	3 (17,6 %)	3 (3,6 %)	2 (11,8 %)	1 (1,2 %)	1 (5,9 %)	1 (1,2 %)	0
2,5–3,5	39 (47 %)	9 (53 %)	4 (4,8 %)	7 (41,2 %)	4 (4,8 %)	2 (11,8 %)	9 (10,8 %)	0
3,6–4,9	25 (30,1 %)	5 (29,4 %)	24 (28,9 %)	5 (29,4 %)	0	0	1 (1,2 %)	0
5,0–7,5	14 (16,7 %)	0	11 (13,3 %)	0	0	0	3 (3,6 %)	0

от исследуемого генотипа и дозы варфарина (табл. 4).

Обращает внимание, что контроль МНО у больных с мутантным геном, принимающих препарат в дозе менее 5 мг, не выявил уровня лабораторного критерия ниже терапевтического окна – до 2. Подавляющее большинство пациентов имели МНО 2–3 – более 80 %, и у 3 больных наблюдали гипокоагуляцию, требующую коррекции дозы, причем у одного из этих пациентов доза варфарина была менее 2,5 мг, а у двух – менее 5 мг. В группе гомозигот с диким типом контроль МНО значительно чаще требовал увеличения дозы, поскольку уровень показателя был менее 2. Чаще всего это наблюдали среди пациентов, принимающих препарат в дозе до 3,5 мг, – 12 %, а более 5 мг – у 3,6 %. Гиперкоагуляцию среди гомозигот СС регистрировали у 5 больных из 83, что значительно выше, чем у пациентов с мутацией, – 3 из 17 больных.

Таким образом, результаты проведенного анализа подтвердили закономерность, выявленную в исследованиях других популяций, о зависимости поддерживающей дозы варфарина и антикоагулянтного ответа на терапию от генотипа CYP2C9\*2 среди больных с фибрилляцией предсердий, проживающих в Украине.

## Выводы

1. Среди больных с фибрилляцией предсердий выявлен полиморфизм гена CYP2C9\*2: генотип СС – у 83 %, СТ – у 13 %, ТТ – у 4 % пациентов.

2. Установлена зависимость между генотипом и подобранной профилактической дозой варфарина – у носителей мутантного аллеля доза препарата ниже.

3. При контрольном исследовании международного нормализованного отношения у больных с фибрилляцией предсердий, принимающих варфарин, с различным генотипом CYP2C9\*2, отмечены отличия в выходе за преде-

лы терапевтического окна – у гомозигот с диким типом чаще требовалось увеличение дозы (международное нормализованное отношение менее 2), а у носителей мутантного аллеля – уменьшение (международное нормализованное отношение более 3), при этом исходные дозы препарата были выше при генотипе СС.

## Литература

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Ассоциации кардиологов Украины.– К., 2012.– С. 1–15.
2. Пархоменко А.Н. Новые возможности в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов высокого сосудистого риска // Серцева недостатність.– 2011.– № 3.– С. 11–17.
3. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. et al. Pharmacology and management of the vitamin k antagonists: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. – 8th ed. // Chest.– 2008.– Vol. 133, N 16.– P. 160–198.
4. Aomori T., Obayashi K., Fujita Y. et al. Influence of CYP2C9 and vitamin k oxidase reductase complex (VKORC)1 polymorphisms on time to determine the warfarin maintenance dose // Pharmazie.– 2011.– Vol. 66, N 3.– P. 222–225.
5. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society of Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // Circulation.– 2008.– Vol. 118, N 15.– P. 523–661.
6. Botton M.R., Bandinelli E., Paim Rohde L.E. et al. Influence of genetic, biological and pharmacological factors on warfarin dose in a Southern Brazilian population of European ancestry // Brit. J. Clin. Pharmacol.– 2011.– Vol. 72, N 3.– P. 442–450.
7. Garcia D. Novel anticoagulants and the future of anticoagulation (Citations: 4) // J. Thrombosis Research.– 2009.– Vol. 123.– P. 50–55.
8. Gong I.Y., Tirona R.G., Schwarz U.I. et al. Prospective evaluation of a pharmacogenetics-guided warfarin loading and maintenance dose regimen for initiation of therapy // Blood.– 2011.– Vol. 118, N 11.– P. 3163–3171.
9. Johnson J.A., Gong L., Whirl-Carrillo M. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing // Clin. Pharmacol. Ther.– 2011.– Vol. 90, N 4.– P. 625–629.
10. Le Heuzey J.Y. Antithrombotic treatment of atrial fibrillation: New insights // Thrombosis Research.– 2012.– Vol. 130, N 1.– P. 59–60.

11. Lenzini P., Wadelius M., Kimmel S. et al. Integration of genetic, clinical, and INR data to refine warfarin dosing // Clin. Pharmacol. Ther.– 2010.– Vol. 87, N 5.– P. 572–578.
12. Lip G.Y., Huber K., Andreoitti F. et al. Management of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting // Thromb. Haemost.– 2010.– Vol. 103.– P. 13–28.
13. Mega J.L. A new era for anticoagulation in AF // NEJM.– 2011.– Vol. 365, N 11.– P. 1052–1054.
14. Moreau C., Pautas E., Gouin-Thibault I. et al. Predicting the warfarin maintenance dose in elderly inpatients at treatment initiation: accuracy of dosing algorithms incorporating or not VKORC1/CYP2C9 genotypes // J. Thromb. Haemost.– 2011.– Vol. 9, N 4.– P. 711–718.
15. Morgan C.L., McEwan P., Tukiendorf A. et al. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control // Thrombosis Research.– 2009.– Vol. 124.– P. 37–41.
16. Olesen J.B., Lip G.Y., Lane D.A. et al. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study // Amer. J. Med.– 2012.– Vol. 125 (82).– P. 13–23.
17. Rose A.J., Ozonoff A., Berlowitz D.R. et al. Warfarin dose management affects INR control // J. Thromb. Haemost.– 2009.– Vol. 7.– P. 94–101.
18. Steffel J., Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thromboembolism // Eur. Heart J.– 2011.– Vol. 32, N 16.– P. 1968–1976.
19. Wann L., Curtis A., January C. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol.– 2011.– Vol. 57, N 2.– P. 223–242.
20. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // Lancet.– 2009.– Vol. 373.– P. 155–166.

Поступила 25.01.2013 г.

### **The polymorphism of CYP2C9 gene and the efficacy of warfarin in patients with atrial fibrillation**

V.I. Tseluiko, N.A. Opolonskaya, T.V. Motylevskaya

*The article presents the results of the research of gene CYP2C9 polymorphism in 100 patients with atrial fibrillation. The existence of three genotypes of CYP2C9 gene was shown: CC homozygote (wild type) – in 83 patients, heterozygous CT – in 13 patients and TT homozygote (mutant) in 4 patients. The relationship between genotype and preventive dose of warfarin was established, i.e. the dosage was lower in the carriers of the mutant allele, while the frequency of hypercoagulability (INR more than 3) was above. The above findings suggest the necessity of carrying out genotype research in order to identify patients needing more careful selection of the maintenance dose of warfarin and more attentive laboratory monitoring.*