

УДК 616.12+615.22

Фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарином

А.А. Мельник

Специализированный медицинский центр «Оптима-фарм», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: варфарин, фармакогенетическое тестирование, CYP2C9, VKORC1

В настоящее время широко назначаемым антикоагулянтом непрямого действия является варфарин, который начали применять в медицинской практике еще с середины прошлого века у пациентов с анамнезом артериального и венозного тромбоза, фибрилляцией предсердий, тромбоэмболией при протезировании сердечных клапанов, и др. С тех пор варфарин стал одним из наиболее широко назначаемых антикоагулянтов в мире, а в США он занимает сегодня 11-е место среди наиболее часто применяемых лекарственных средств (ЛС). Подбор дозы варфарина осуществляется на основе значений такого показателя системы свертываемости крови, как международное нормализованное отношение (МНО).

Несмотря на всю жесткость лабораторного контроля, наличие схем тщательного подбора дозы, основной опасностью назначения варфарина, по-прежнему, остается развитие кровотечений. Так, по данным крупных международных клинических исследований, они возникают с частотой до 26,5 %, в том числе большие – от 0,2 до 5,2 % и фатальные – от 0,07 до 0,7 %, а серьезные геморрагии – с частотой 0,3–4,2 на 100 пациентов ежегодно [4, 11]. Имеются данные, что из 700 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих варфарин ежедневно, у 17 тыс. произошли кровотечения, 4 тыс. из которых были фатальными [5]. Среди всех пациентов, принимающих варфарин, около 15 % испытали хотя бы один эпизод небольшого кровотечения в год. Исследования показывают, что риск развития кровотечений напрямую зависит

от уровня МНО и возрастает в 1,37 раза с каждым его повышением на 0,5 единицы. Иногда, несмотря на повышение дозы препарата, желаемого эффекта достичь не удастся. Более того, известны случаи отсроченных осложнений, которые возникают через несколько месяцев после применения терапии. При этом бессимптомное повышение МНО может произойти не только на этапе подбора дозы, но и при длительном применении [1]. Повышение значений МНО более 3,0 не дает дополнительных преимуществ в эффективности профилактики, но увеличивает риск внутричерепного кровоизлияния почти в 2,5 раза, а при МНО 4,0–6,0 этот риск увеличивается в 16 раз.

Однако не все кровотечения можно связать с повышением уровня МНО. Так, 30–40 % кровотечений, в том числе больших, происходит на фоне терапевтического диапазона МНО. Увеличению уровня МНО более 4,0 на фоне применения варфарина способствуют различные факторы, учет которых может влиять на расчет риска развития кровотечений у конкретного больного. К сожалению, даже используя на практике хорошо разработанные методы контроля за безопасностью применения варфарина, риск развития кровотечений остается довольно высоким. Поэтому изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к варфарину, является чрезвычайно актуальным. На чувствительность к варфарину влияют клинические факторы (17–21 % вариабельности дозы) и генетические факторы (53–54 % вариабельности дозы). К клиническим факторам, которые влияют на выбор дозы варфа-

рина, относятся: возраст, пол, масса тела, курение, почечная и печеночная недостаточность, прием больших доз алкоголя, потеря крови при операции, пищевые продукты, некоторые лекарственные препараты [12].

Общепризнано, что одним из факторов являются генетические особенности пациента [3], обусловленные полиморфизмом в генах CYP2C9, VKORC1. При своевременном же выполнении фармакогенетического тестирования возможно выявить пациентов, нуждающихся в индивидуальном подборе дозы варфарина и, соответственно, снизить процент осложнений.

Все этапы фармакокинетики и фармакодинамики ЛС (всасывание, распределение, биотрансформация, выведение) находятся под контролем определенных генов. Доказано, что концентрация ЛС в организме зависит от активности ферментов метаболизма (метаболизаторов) и транспортеров. Генетически детерминированные межиндивидуальные различия по этому показателю позволяют выделить группы индивидуумов, различающихся по активности того или иного фермента биотрансформации, так называемых метаболизаторов. Различают три основных вида метаболизаторов:

– **экстенсивные метаболизаторы** (активные), имеющие нормальный ген того или иного фермента метаболизма. К экстенсивным метаболизаторам принадлежит большинство населения;

– **медленные метаболизаторы**, имеющие мутации гена того или иного фермента метаболизма, которые приводят либо к синтезу «дефектного» фермента, либо вообще к отсутствию синтеза фермента метаболизма, результатом чего является снижение ферментативной активности или даже ее отсутствие. У медленных метаболизаторов ЛС накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных побочных реакций. В связи с этим для медленных метаболизаторов должен быть осуществлен тщательный подбор дозы ЛС, то есть доза должна быть меньше, чем для активных метаболизаторов;

– **сверхактивные или быстрые метаболизаторы** (ultraextensive metabolism, UM) – лица, имеющие мутации гена того или иного фермента метаболизма, которые приводят к синтезу фермента, обладающего высокой метаболизующей активностью. Следствием этого является недостаточная концентрация ЛС для дости-

жения терапевтического эффекта в крови. Для сверхактивных метаболизаторов доза лекарственного средства должна быть выше, чем для активных метаболизаторов [2].

Полиморфизм гена CYP2C9

Основным геном, кодирующим фермент, который осуществляет метаболизм варфарина в организме, является изофермент цитохрома P450 – CYP2C9. Изменение его активности в значительной мере влияет на чувствительность пациента к терапии варфарином. Вариантные аллели гена изофермента CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отличаются от нормального гена одной аминокислотой, замещенной в кодоне Arg144Cys и Ile359Leu. Носительство вариантных аллелей по метаболизирующему ферменту приводит к снижению скорости биотрансформации и выведения S-варфарина, что, в свою очередь, сопровождается повышенными концентрациями в плазме крови активного энантиомера варфарина и является фактором риска развития серьезных осложнений при фармакотерапии данным ЛС. CYP 2C9 обладает 6 вариантами однонуклеотидных замен.

Типы метаболизаторов CYP 2C9 для метаболизма варфарина:

– CYP2C9*1/*1 – экстенсивный (нормальный) метаболизатор;

– CYP2C9*1/*2 – промежуточный метаболизатор;

– CYP2C9*1/*3 – медленный метаболизатор;

– CYP2C9*2/*2 – медленный метаболизатор;

– CYP2C9*2/*3 – медленный метаболизатор;

– CYP2C9*3/*3 – очень медленный метаболизатор.

Эти структурные полиморфизмы влияют на скорость метаболизма и, как следствие, на эффективность и безопасность приема варфарина. Если у носителей дикого типа – CYP2C9*1, скорость метаболизма препарата является стандартной, то при наличии вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 активность фермента может быть снижена до 90 %, что приводит к повышению концентрации варфарина в плазме. Таким образом, носители указанных аллелей являются медленными метаболизаторами, которым необходима более низкая, по сравнению со стандартной, доза варфарина.

VKORC1

Ген VKORC1, локализованный на хромосоме 16 в области p12-q21, кодирует субъединицу 1

витамин К – эпоксидредуктазного комплекса (Vitamin K Epoxide Reductase Complex, subunit 1) – трансмембранного белка, основного фермента, активирующего витамин К. Эпоксид-редуктаза витамина К – это фермент, переводящий витамин К из неактивной (2,3-эпоксид витамин К) в активную форму (витамин К гидрохинон). Витамин К-гидрохинон является кофактором для фермента гамма-глутамилкарбоксилазы, которая катализирует реакцию посттрансляционного карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в витамин К-зависимых белках (факторы свертывающей и противосвертывающей систем крови), тем самым активируя данные факторы. Активная форма фермента влияет на выработку К-витамин-зависимых факторов свертывания крови, регулируя процесс тромбообразования. Дефицит витамина К может приводить к опасным для жизни кровотечениям. При приеме варфарина происходит блокирование фермента эпоксидредуктазы витамина К. При этом варфарин связывается с субъединицей VKORC1, тем самым влияет на синтез факторов свертывания. Ингибирование VKORC1 приводит к образованию в печени и попаданию в кровь функционально не активных витамин К-зависимых факторов свертывания (факторы II, VII, IX, X, регуляторные белки C и S), что проявляется антикоагулянтным действием препарата. В результате образуются неактивные витамин К-зависимые формы, которые носят название PIVKA (Proteins Induced in Vitamin K Absence) и, как результат этого, происходит снижение свертываемости крови. Мутации в гене VKORC1 ассоциируются с дефицитом фермента, что приводит к неадекватности терапии варфарином.

Полиморфизм VKORC1

Исследования в различных популяциях показали важность генетической изменчивости VKORC1. Были определены три наиболее распространенных и важных полиморфизма, которые к настоящему времени хорошо изучены [10, 16]: VKORC1: 1639 G>A (rs9923231); VKORC1: 1173C>T (rs9934438); VKORC1: G9041A (rs7294).

1639 G>A (rs9923231)

1639 G>A является полиморфизмом в промоторной области VKORC1, который, как считается, является причиной точечного нуклеотидного полиморфизма (SNP – Single Nucleotide Polymorphism) для «низкодозового» фенотипа.

Таблица 1
Полиморфизм VKORC1 генотипа 1639G>A

VKORC1 генотип 1639G>A	Количество вариантов аллелей	Чувствительность к варфарину
A/A – гомозиготный	2	Высокая
G/A – гетерозиготный	1	Средняя
G/G – дикий тип	0	Низкая

Этот полиморфизм приводит к изменению VKORC1, что проявляется увеличением активности аллеля G на 44 % по сравнению с активностью аллеля A. Кроме того, анализ мРНК VKORC1, выделенной из образцов печени человека, показал, что у носителей аллеля A в положении 3673 уменьшалось количество мРНК VKORC1. Изменения в экспрессии генов приводят к снижению количества функциональных копий VKORC1 и уменьшают активность фермента в цикле витамин К. В этнических группах этот полиморфизм имеет ярко выраженные различия по частоте встречаемости. Частота встречаемости аллеля A в азиатской популяции составляет около 90 %. Это объясняет применение более низких доз варфарина для лиц азиатского происхождения. У европеоидов частота встречаемости аллеля A обычно составляет около 40 %. Носителям этого аллеля требуются более низкие начальные дозы варфарина, чем носителям аллеля G. Недавние клинические исследования показали, что люди с аллелем A требуют снижения терапевтической дозы варфарина на 28 % [8] (табл. 1).

1173C>T (rs9934438)

Замена остатка цитозина на остаток тимина в позиции 1173 первого интрона гена (rs9934438) обуславливает полиморфизм VKORC1 C1173T в гене VKORC1. Этот полиморфный вариант, приводящий к снижению активности фермента, ассоциирован с повышенной чувствительностью пациентов к варфарину. Пациентам с мутантным аллелем VKORC1 1173T требуются более низкие дозы варфарина, по сравнению с носителями нормального аллеля VKORC1 1173C, причем средняя ежедневная доза варфарина должна быть снижена на 43 % для гомозигот VKORC1 1173TT и на 22 % для гетерозигот VKORC1 1173CT.

Интерпретация результатов:

– T/T – пациентам с генотипом TT, проходящим лечение варфарином, требуется меньшая

доза препарата, по сравнению с пациентами с генотипами TC и CC;

– T/C – пациентам с генотипом TC, проходящим лечение варфарином, требуется меньшая доза препарата, по сравнению с пациентами с генотипом CC;

– C/C – пациентам с генотипом CC, проходящим лечение варфарином, требуется большая доза препарата, по сравнению с пациентами с генотипами TC и TT.

Так, например, в одном из исследований показано, что у пациентов с генотипом CC подбранная доза варфарина составляла 6,2 мг/сут, у пациентов с генотипом CT – 4,8 мг/сут, у пациентов с генотипом TT – 3,5 мг/сут.

G9041A (rs7294)

G9041A или 3730 G>A является точечным нуклеотидным полиморфизмом, что предусматривает использование более высокой дозы варфарина [6, 13].

Таким образом, VKORC1 полиморфизмы могут существенно изменить фармакодинамику варфарина и требования для поддерживающей дозы. Пациенты с 1639A (rs992323) и 1173T (rs9934438) аллелем требуют более низкой дозы варфарина (средняя доза 24–26 мг/нед) по сравнению с 35 мг/нед для носителей дикого типа, в то время как для пациентов с 9041A (rs7294) требуется более высокая доза варфарина (средняя доза 40 мг/нед) [18, 19].

Полиморфизмы CYP2C9 оказывают влияние примерно в 10–15 % случаев, а полиморфизмы VKORC1 – в 25–30 % случаев вариаций дозы варфарина.

Одновременное определение генотипов цитохрома CYP2C9 и фермента VKORC1 позволит улучшить прогнозирование оптимальной дозы варфарина еще до его применения и повысить безопасность антикоагулянтной терапии. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) включило исследование полиморфизма CYP2C9 наряду с полиморфизмом VKORC1 в число рекомендуемых перед назначением лечения варфарином. В феврале 2007 г. FDA одобрило внесение поправки к инструкции по применению варфарина, информирующей, что при наличии у пациента *2 или *3 варианта гена CYP2C9 или аллеля A в позиции –1639 гена VKORC1 (генотипы G/A или

Таблица 2

Рекомендации FDA по дозированию варфарина в зависимости от генотипа

VKORC1	CYP2C9*					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5–7 мг	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг
AG	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг
AA	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг

A/A) стартовая доза варфарина должна быть уменьшена [7] (табл. 2).

Некоторые авторы рекомендуют в ряде случаев на основе фармакогенетического тестирования по CYP2C9 и VKORC1 не регулировать дозу варфарина, а использовать в качестве антикоагулянтов новые ЛС (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), так как существует мнение, что при выявлении носительства аллеля CYP2C9*3 (гетерозиготное или гомозиготное) при сочетании с аллелем A по полиморфному маркеру G-1639A гена VKORC1 необходимо выбрать новые пероральные антикоагулянты [15].

Расчет индивидуальной дозы варфарина

В основе современного расчета индивидуальной дозы варфарина лежит алгоритм, предложенный В. F. Gage и соавторами [9, 14], позволяющий учесть ряд соматических показателей, сопутствующую терапию и результаты генотипирования CYP2C9, VKORC1. Алгоритм не исключает необходимости титровать дозу варфарина под лабораторным контролем, но позволяет уменьшить время, требуемое для подбора дозы, сделать терапию более безопасной и назначить адекватное лечение большему числу нуждающихся в ней пациентов.

Выбор начальной дозы варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования может быть рассчитан с помощью онлайн-калькулятора (www.warfarindosing.org). Для этого необходимо внести следующие данные: возраст, пол, этническая принадлежность, раса, масса тела, рост, курение, заболевание печени, показания к назначению варфарина, базовое значение МНО, целевое значение МНО, генотип CYP2C9, VKORC1 – 1639/3673, амиодарон/кордарон, статины. Рассчитывается индивидуальная доза варфарина на основании введенных данных.

Преимущества использования алгоритма

В.Ф. Gage и соавторов:

- сокращение сроков подбора индивидуальной дозы;
- снижение частоты эпизодов гипокоагуляции (МНО > 3,0) в 3 раза;
- снижение частоты кровотечений в 4,5 раза;
- снижение частоты госпитализаций на 43 %.

При подборе индивидуальной дозы варфарина важно знать:

1. Генотипирование не исключает необходимость титрования дозы.

2. Генотипирование не исключает значимость клинических факторов (амиодарон, печеночная или почечная недостаточность и др.).

3. Рассчитанная на основании генотипирования доза должна быть изменена, если изменяются клинические факторы. Например, чаще всего настороженность у врача вызывает ситуация, когда доза в 7,5 мг не приводит к достижению целевых значений МНО. Причинами таких состояний могут быть отсутствие приверженности лечению, прием высоких доз витамина К или прием ЛС, являющихся индукторами изофермента CYP2C9. В таком случае требуется исключение возможных провоцирующих факторов.

4. Проведение генотипирования чувствительности к варфарину для дальнейшего расчета его дозы может быть оправдано для пациентов, имеющих факторы риска кровотечения или геморрагические осложнения в анамнезе, у пожилых пациентов. Однако клинически предположить повышенную чувствительность к варфарину невозможно, так как существует риск, что и у пациента без отягощенного анамнеза на фоне стандартного насыщения может произойти передозировка варфарина, обусловленная генетическими нарушениями метаболизма варфарина. Выявить пациентов, имеющих наследственные нарушения чувствительности к варфарину, возможно только при проведении генетического анализа.

5. Существуют пациенты, реальная доза у которых значимо отличается от дозы, рассчитанной на основании генотипирования.

Выводы

Использование данных фармакогенетического тестирования позволяет врачу определить тактику дозирования варфарина. Данный метод дает возможность выявить пациентов с различ-

ным типом метаболизма – имеющих «медленные метаболизаторы», у которых для эффективного действия препарата, а также для достижения рекомендуемого показателя МНО требуется доза ниже средней, а также пациентов, имеющих «быстрые метаболизаторы», у которых доза варфарина должна быть увеличена. Такой подход в сочетании с регулярным определением величины МНО дает возможность значительно ускорить подбор адекватной дозы варфарина и избежать возможных нежелательных реакций.

Конфликта интересов нет.

Литература

1. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Сравнение эффективности и безопасности длительной терапии варфарином и аценокумаролом у больных с мерцательной аритмией // Клиническая медицина. – 2005. – № 1. – С. 24–27.
2. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учебник для вузов. – М.: Гэотар, 2009. – 1056 с.
3. Сычев Д.А., Кропачева Е.С., Игнатьев И.В. и др. Фармакогенетика не прямых антикоагулянтов: значение генотипа в повышении эффективности и безопасности терапии // Кардиология. – 2006. – № 7. – С. 72–78.
4. Сычев Д.А. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного пилотного исследования // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 42–46.
5. Copland M., Walker I.D., Tait R.C. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation // Arch. Intern. Med. – 2001. – Vol. 161 (17). – P. 2125–2128.
6. D'Andrea G., D'Ambrosio R.L., Di Perna P. et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin // Blood. – 2005. – Vol. 105. – P. 645–649.
7. Food and Drugs Administration, Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/cm083378.htm>.
8. Gage B.F., Eby C., Johnson J.A. et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin // Clin. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 84. – P. 326–331.
9. Gage B.F., Eby C., Milligan P.E. et al. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin // Thromb Haemost. – 2004. – Vol. 91. – P. 87–94.
10. Geisen C., Watzka M., Sittlinger K. et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation // Thromb Haemost. – 2005. – Vol. 94. – P. 773–779.
11. Gorter J.W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups // Neurology. – 1999. – Vol. 53, N 6. – P. 1319–1327.
12. Heimark L.D., Wienkers L., Kunze K. et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans // Clin. Pharmacol Ther. – 1992. – Vol. 51. – P. 398–407.
13. Herman D., Peternel P., Stegnar M. et al. The influence of sequence variations in factor VII, gamma-glutamyl carboxylase and vitamin K epoxide reductase complex genes on warfarin dose requirement // Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 95. – P. 782–787.

14. Klein T.E., Altman R.B., Eriksson N. et al. Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 360, N 8.– P. 753–764.
15. Mazur-Bialy A.I., Zdebska K., Wypasek E., Undas A. Repeated bleeding complications during therapy with vitamin K antagonists in a patient with the VKORC1*2A and the CYP2C9*3/*3 alleles: genetic testing to support switching to new oral anticoagulants // *Thromb. Res.*– 2013.– Vol. 131, N 3.– P. 279–280.
16. Rettie A.E., Farin F.M., Beri N.G. et al. A case study of acenocoumarol sensitivity and genotype-phenotype discordancy explained by combinations of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 // *Br. J. Clin. Pharmacol.*– 2006.– Vol. 62.– P. 617–620.
17. Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F. et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352.– P. 2285–2293.
18. Wadelius M., Chen L.Y., Downes K. et al. Common VKORC1 and GGX polymorphisms associated with warfarin dose // *Pharmacogenomics J.*– 2005.– Vol. 5.– P. 262–270.
19. Yuan H.Y., Chen J.J., Lee M.T. et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity // *Hum. Mol. Genet.*– 2005.– Vol. 14.– P. 1745–1751.

Надійшла 16.06.2017 р.

Фармакогенетичне тестування для персоналізації дозування варфарином

О.О. Мельник

Спеціалізований медичний центр «Оптима-фарм», Київ

На чутливість до варфарину впливають генетичні фактори, обумовлені поліморфізмом у генах CYP2C9 і VKORC1. У носіїв дикого типу (CYP2C9*1) швидкість метаболізму варфарину стандартна. За наявності варіантів CYP2C9*2 і CYP2C9*3 активність ферменту знижена, тому носії цих алелей є «повільними метаболізаторами», і пацієнтам необхідна більш низька, порівняно зі стандартною, доза варфарину. VKORC1 (Vitamin K Epoxide Reductase Complex, subunit 1) – основний фермент, який активує вітамін К. Поліморфізми VKORC1 можуть істотно змінити фармакодинаміку варфарину і вимоги для підтримувальної дози. Пацієнти з алелями 1639A (rs992323) і 1173T (rs9934438) потребують меншої дози варфарину (середня доза 24–26 мг у тиждень) порівняно з 35 мг у тиждень для носіїв дикого типу. У той час як для пацієнтів з 9041A (rs7294) потрібна вища доза варфарину (середня доза 40 мг у тиждень). При своєчасному виконанні фармакогенетичного тестування можливо виявити пацієнтів, які потребують індивідуального підбору дози варфарину, і, відповідно, знизити частоту виникнення ускладнень.

Ключові слова: варфарин, фармакогенетичне тестування, CYP2C9, VKORC1.

Pharmacogenetic testing for personalization of warfarin dosing

О.О. Melnyk

Specialized Medical Center «Optima-Pharm», Kyiv

The sensitivity to warfarin is influenced by genetic factors, which are determined by polymorphisms of the genes CYP2C9 and VKORC1. In case of the wild type – CYP2C9*1, the rate of warfarin metabolism is standard. In the presence of variants of CYP2C9*2 and CYP2C9*3, the activity of the enzyme is reduced, therefore these alleles are «slow metabolizers» and patients need a lower, in comparison with the standard, dose of warfarin. VKORC1 (Vitamin K Epoxide Reductase Complex, subunit 1) is a main enzyme that activates vitamin K. The polymorphisms of VKORC1 can significantly alter pharmacodynamics of warfarin and the requirements for a maintenance dose. Patients with 1639A (rs992323) and 1173T (rs9934438) alleles require lower dose of warfarin (mean dose 24–26 mg/week) compared to 35 mg/week for wild type. While patients with 9041A (rs7294) require a higher dose of warfarin (an average dose 40 mg/week). With timely performance of pharmacogenetic testing it may be possible to identify patients who need an individual dose of warfarin and accordingly to reduce the percentage of complications.

Key words: warfarin, pharmacogenetic testing, CYP2C9, VKORC1.