

# ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ЦИТОХРОМА P450 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Л.В. Кондратьева<sup>1</sup>, Т.М. Решетняк<sup>1</sup>, Н.Л. Патрушева<sup>2</sup>, Л.И. Патрушев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> - ГУ Институт ревматологии РАМН, <sup>2</sup> - Институт биоорганической химии  
им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, Москва

## Резюме

**Цель.** Определить частоту различных генетических вариантов цитохрома P450 у больных с антифосфолипидным синдромом (АФС) и оценить их влияние на развитие тромботических и геморрагических осложнений на фоне терапии варфарином. **Материал и методы.** Варианты гена цитохрома P450 *CYP2C9* (*CYP2C9\*1*, *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*) изучены у 30 больных (25 жен., 5 муж.) с АФС. Средний возраст  $37,6 \pm 11,7$  лет. В анамнезе 10 пациентов перенесли артериальные, 11 - венозные тромбозы, 9 - и те и другие. Все больные с целью вторичной профилактики тромбозов получали варфарин. Варианты гена *CYP2C9* определяли методом ПЦР и рестриктазным анализом.

**Результаты.** Частота носительства мутаций в гене цитохрома P450 *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* у больных АФС составила 36,7%. На фоне приема варфарина больные со всеми тремя генотипами *CYP2C9* имели сходную частоту тромбозов и кровотечений. Однако у носителей *CYP2C9\*1* развивались в основном подкожные кровоизлияния, у больных с *CYP2C9\*3* - кровотечения из десен и носа, у женщин-носительниц *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* - меноррагии. У пациентов с *CYP2C9\*3* требовались меньшие поддерживающие дозы варфарина и чаще на его фоне отмечались эпизоды выраженной гипокоагуляции (МНО > 5,0).

**Заключение.** Определение генотипа *CYP2C9* у больных АФС может способствовать разработке индивидуальной тактики лечения варфарином со снижением риска его передозировки.

Ключевые слова: цитохром P450, полиморфизм, АФС, варфарин

Основными препаратами, используемыми для профилактики тромбозов при антифосфолипидном синдроме (АФС), являются оральные антикоагулянты (ОАК), среди которых наибольшее распространение получил варфарин [1-4]. Однако его применение ограничивается риском кровотечений и необходимостью подбора индивидуальной поддерживающей дозы, которая у разных пациентов колеблется в очень широких пределах.

Известно, что эффективность и безопасность ОАК связана с возрастом, расовой принадлежностью, заболеваниями печени, сопутствующей терапией, пищевым рационом [1-5]. Эти и многие другие факторы способны влиять на поступление, метаболизм и выведение варфарина из организма.

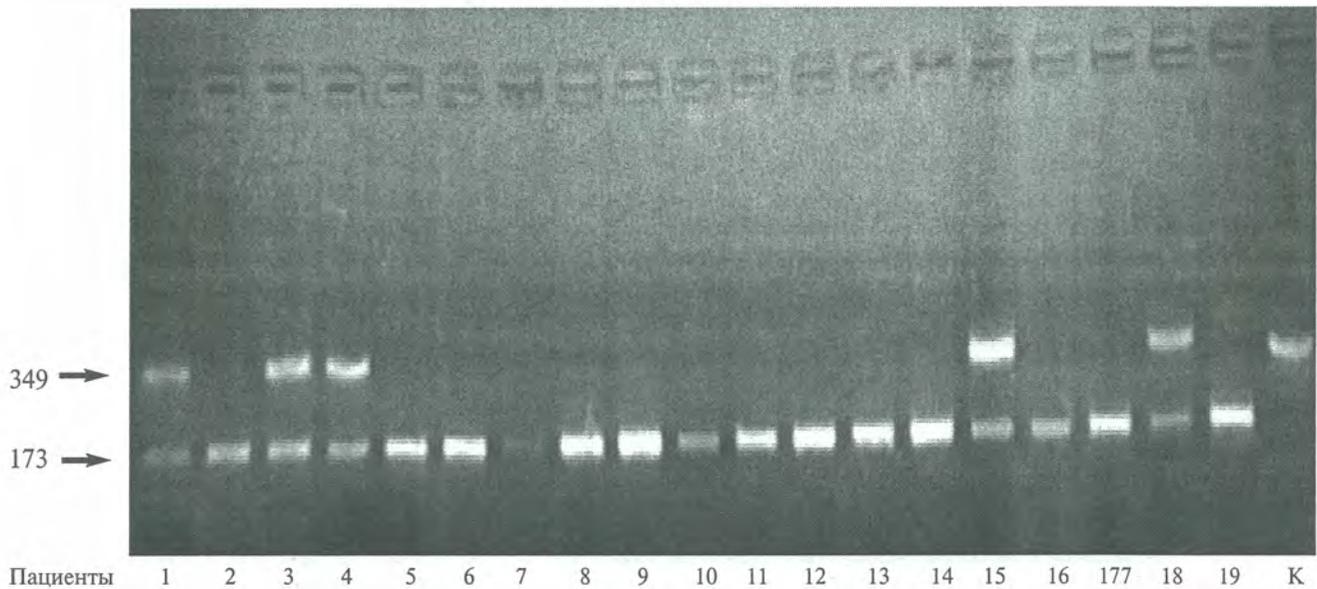
Важную роль в инактивации препарата играет ген цитохрома P450, полиморфизм которого влияет на ферментативную активность белкового продукта этого гена [6,7]. Исследования, изучавшие зависимость чувствительности человека к варфарину от генотипа цитохрома, включали небольшое число пациентов моложе 50 лет и не проводились у больных АФС.

Целью нашей работы было получение собственных сведений о частоте различных генетических вариантов цитохрома P450 у пациентов с АФС, и оценка их влияния на развитие тромботических и геморрагических осложнений на фоне терапии варфарином.

## Материал и методы

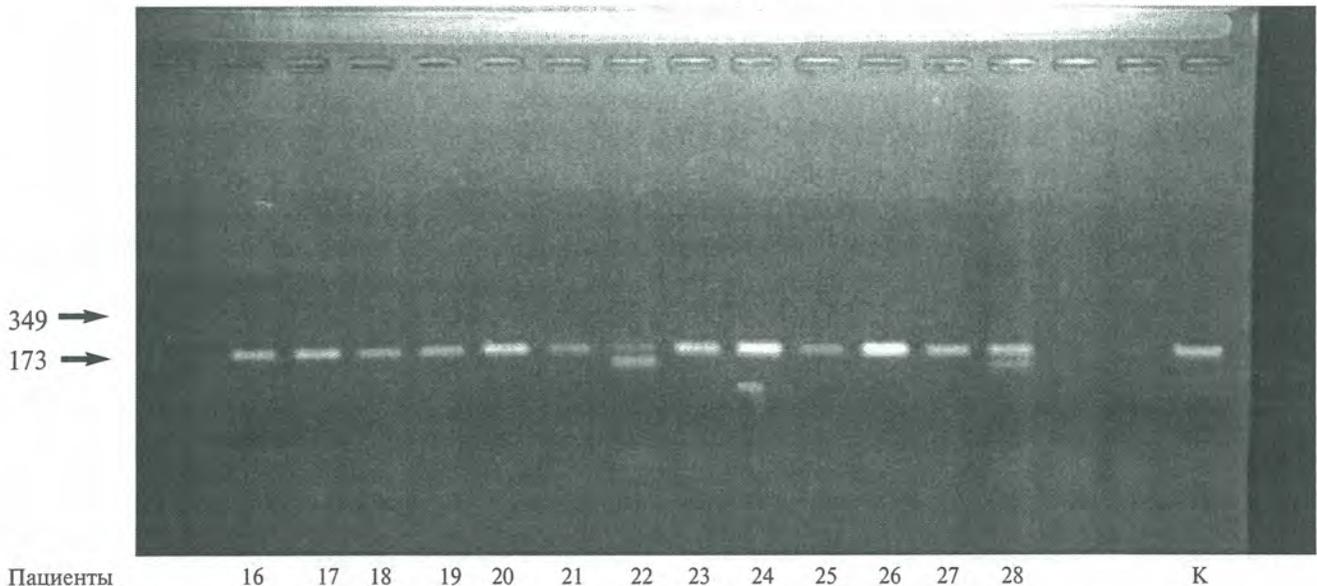
Варианты гена цитохрома P450 *CYP2C9* (*CYP2C9\*1*, *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*) изучены у 30 пациентов (25 жен., 5 муж.) с АФС. Средний возраст

Рисунок 1

ВЫЯВЛЕНИЕ АЛЛЕЛЯ 2 ГЕНА *CYP2C9*

Примечание: Пациенты 1, 3, 4, 15 и 18 являются гетерозиготными носителями аллеля 2. Слева обозначены длины продуктов ПЦР в парах нуклеотидов. К - контроль - продукт ПЦР, не инкубированный с рестриктазой.

Рисунок 2

ВЫЯВЛЕНИЕ АЛЛЕЛЯ 3 ГЕНА *CYP2C9*

Примечание: Пациенты 22 и 28 содержат аллель 3 в гомозиготном и гетерозиготном состоянии соответственно.

больных на момент включения в исследование составлял  $37,6 \pm 11,7$  лет (от 16 до 56 лет). У половины пациентов был диагностирован первичный АФС, у остальных он развился на фоне системной красной волчанки. Ранее 10 больных перенесли артериальные, 11 - венозные тромбозы, 9 пациентов имели в анамнезе окклюзии обеих локализаций. Для профилактики повторных тромботических осложнений все получали среднеинтенсивную терапию варфарином. Кроме того, 14 больных (46,7%) допол-

нительно принимали низкие дозы аспирина (100 мг/сут).

Наблюдение проводилось в среднем в течение  $15,8 \pm 6,2$  мес. Регистрировались только подтвержденные инструментально случаи тромбозов. Геморрагиям присваивалась одна из двух категорий: в качестве "большого кровотечения" рассматривались смертельные, опасные для жизни кровотечения (например, интракраниальные или ретроперитонеальные) или те кровотечения, которые вызывали

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ГЕНОТИПАМИ CYP2C9\*2 И CYP2C9\*3

Больные, возраст (годы), пол	Диагноз	Исходы во время исследования	Поддерживающая доза варфарина, мг/сут	Генотип цитохрома P450	
				CYP2C9*2	CYP2C9*3
А., 46, жен	СКВ+АФС	кровотечения	6,25	CYP2C9*2	+/-
Б., 17, муж	ПАФС	нет	6,25	CYP2C9*2	+/-
Б., 41, жен	СКВ+АФС	ИМ, кровотечения	6,25	CYP2C9*2	+/-
Г., 30, жен	ПАФС	кровотечения	1,25	CYP2C9*3	+/-
Д., 27, муж	СКВ+АФС	кровотечения	1,25	CYP2C9*3	+/-
Н., 49, жен	ПАФС	кровотечения	5	CYP2C9*2	+/-
П., 42, муж	ПАФС	нет	8,75	CYP2C9*2	+/-
С., 48, жен	СКВ+АФС	ОНМК, кровотечения	1,875	CYP2C9*3	+/+
Х., 38, жен	СКВ+АФС	кровотечения	7,5	CYP2C9*2	+/-
Ц., 24, жен	СКВ+АФС	кровотечения	3,75	CYP2C9*3	+/-
Я., 49, жен	ПАФС	нет	5	CYP2C9*2	+/-

Примечание: +/- - гетерозиготы, +/+ - гомозиготы  
ИМ-инфаркт миокарда  
ОНМК-острое нарушение мозгового кровообращения

Таблица 2

ДОЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ CYP2C9

Кровотечения	CYP2C9*1 n=19	CYP2C9*2 n=7	CYP2C9*3 n=4
Любое кровотечение	11 (58%)	4 (57%)	4 (100%)
Большие кровотечения	2 (11%)	0	0
Малые кровотечения:			
Подкожные кровоизлияния	8 (42%)	2 (29%)	1 (25%)
Носовые и десневые	3 (16%)	2 (29%)	4 (100%)*
Меноррагии #	3/11 (27%)	4/5 (80%)	2/2 (100%)
Геморроидальные	2 (11%)	2(29%)	0

Примечание: # - частота рассчитана на количество женщин репродуктивного возраста (с сохраненным менструальным циклом), \* - p=0,004 по сравнению с больными с аллелем CYP2C9\*1

Таблица 3

УРОВЕНЬ МНО И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТАХ ГЕНА CYP2C9

Уровень МНО	CYP2C9*1 n=19	CYP2C9*2 n=7	CYP2C9*3 n=4
Поддерживающая доза варфарина, мг/сут, Ме [25-75%]	6,25* [5-8,75]	6,25* [5-7,5]	1,5 [1,25-2,75]
Среднее МНО, Ме [25-75%]	2,04 [1,83-2,11]	2,15 [1,91-2,21]	2,45 [1,87-3,04]
Максимальное МНО, Ме [25-75%]	3,0 [2,78-3,54]	3,45 [3,01-4,05]	3,62 [2,5-6,74]

Примечание: \* - p<0,01 по сравнению с больными с CYP2C9\*3

снижение гемоглобина до уровня, требующего гемотрансфузии или госпитализации; "малыми" считались кровотечения, которые не требовали врачебного вмешательства.

Для определения вариантов гена CYP2C9 использовался метод ПЦР и рестриктазный анализ. При этом за основу были взяты методики, описанные в работах S. L. Wang и соавт. [8] и T.H.Sullivan-Klose и соавт [9]. Для повышения эффективности рестриктазного анализа были разработаны новые

праймеры: 5'-ATCCACATGGCTGCCAGTGTCA и 5'-CACATGAGCTAACAACCAGACTCA (аллель 2), 5'-TGCACGAGGTCCAGAGGTAC и 5'-ACAAACTACCTTGGGAATGAGA (аллель 3), которые добавляли в реакционную смесь до конечной концентрации 0,5 мМ. Реакционная смесь (25 мкл) описана в работе L.I.Patrushev и соавт. [10]. Условия ПЦР: вначале ДНК денатурировали в течение 5 мин при 94°С, затем проводилось 35 циклов: при 94°С - 30 сек, при 56°С - 30 сек и при 72°С - 30 сек.

Для выявления аллеля 2 (*CYP2C9\*2*) неочищенные продукты ПЦР (10 мкл) инкубировали 2 часа при 37° С с рестриктазой *Ava*II в условиях, оптимальных для фермента, и разделяли электрофорезом в 3% агарозном геле. Поскольку в ПЦР-продукте аллеля 2 отсутствует сайт рестрикции, фермент не расщепляет ПЦР-продукт (рис. 1).

Для выявления аллеля 3 (*CYP2C9\*3*) продукты ПЦР инкубировали с рестриктазой *Kpn*I и разделяли электрофорезом в 4% агарозном геле. Только в случае аллеля 3, соответствующий ПЦР-продукт имеет сайт рестрикции для *Kpn*I, поэтому фермент его расщепляет (рис. 2).

Для исследования международного нормализованного отношения (МНО) кровь брали из локтевой вены утром натощак (самотеком) в пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия (в соотношении кровь : цитрат = 9:1). Стабилизированную кровь центрифугировали при 3000g в течение 15 мин. Определение уровня МНО осуществлялось не позднее чем через 2 часа после забора крови на оптическом восьмиканальном анализаторе свертывания крови АНСО8-01-"Васма" с помощью тромбопластина с кальцием с аттестованным международным индексом чувствительности (производство НПО "Ренам" Общества больных гемофилией ГНЦ РАМН).

### Результаты

Суммарная частота носительства генотипов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* у больных АФС составляла 36,7%. Вариант *CYP2C9\*2* был выявлен у 7 пациентов (23,3%), причем во всех случаях в гетерозиготном состоянии. Вариант *CYP2C9\*3* встречался у 4 больных (13,3%): у 3 - в гетерозиготной и у 1 в гомозиготной форме. Особенности клинической картины и терапии данных пациентов представлены в табл. 1.

За время исследования тромбозы и повторные нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) перенесли 3 (10%) из 30 пациентов: 1 (5,3%) из 19 с *CYP2C9\*1*, 1 (14,3%) из 7 с *CYP2C9\*2* и 1 (25%) из 4 с *CYP2C9\*3*. Достоверных различий по частоте тромботических осложнений между носителями разных вариантов гена *CYP2C9* выявлено не было. Кровотечения наблюдались у 19 (63,3%) из 30 обследованных больных (табл. 2).

Частота кровотечений и частота серьезных геморрагий были сопоставимы у пациентов с любыми типами цитохрома. Однако при анализе отдельных видов малых кровотечений оказалось, что у женщин репродуктивного возраста с мутациями гена цитохрома P450 чаще, чем у носителей варианта дикого типа, встречались меноррагии ( $p=0,05$ ), а у пациентов с *CYP2C9\*3* по сравнению с носителями *CYP2C9\*1* и *CYP2C9\*2* увеличивалось также число носовых и десневых кровотечений ( $p=0,005$ ). У больных с основным аллельным вариантом *CYP2C9\*1* среди малых геморрагий преобладали

подкожные кровоизлияния.

У пациентов с различными генетическими вариантами гена *CYP2C9* были сравнены также дозы варфарина, необходимые для поддержания уровня МНО более 2,0, и лабораторные показатели мониторинга антикоагулянтной терапии (среднее и максимальное МНО за период исследования) (табл. 3).

Пациентам с *CYP2C9\*3* требовались меньшие поддерживающие дозы варфарина, чем больным с другими генотипами ( $p=0,012$ ). Значимых различий по уровню среднего и максимального МНО у пациентов с *CYP2C9\*1*, *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* не отмечалось ( $p=0,28$  для среднего МНО и  $p=0,23$  для максимального МНО), но эпизоды повышения МНО более 5,0 во время исследования наблюдались только у носителей мутантных вариантов *CYP2C9* (табл. 4).

Среди 4 больных с поддерживающими дозами варфарина менее 2,5 мг/сут трое (75%) имели *CYP2C9\*3*, в то время как у пациентов, которым требовалось более 5 мг/сут, данный генотип не встречался (табл. 5).

Таким образом, более трети (36,7%) обследованных пациентов с АФС являлись носителями мутаций в гене цитохрома P450 (*CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*). При проспективном наблюдении на фоне приема варфарина больные с *CYP2C9\*1*, *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* имели сходную частоту тромбозов и кровотечений. Однако геморрагический синдром при различных генотипах имел некоторые отличия: у пациентов с *CYP2C9\*1* при приеме варфарина развивались в основном подкожные кровоизлияния, у больных с *CYP2C9\*3* - носовые кровотечения и кровотечения из десен, а у женщин - носительниц *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* - меноррагии. При наличии варианта *CYP2C9\*3* требовались меньшие поддерживающие дозы варфарина, которые в большинстве случаев (в 75%) не превышали 2,5 мг/сут. У пациентов с *CYP2C9\*3* чаще, чем при других исследованных генотипах, на фоне терапии варфарином отмечались эпизоды выраженной избыточной гипокоагуляции (с МНО более 5,0).

### Обсуждение

Среди факторов, влияющих на чувствительность пациентов к терапии варфарином, определенную роль играет полиморфизм гена *CYP2C9* цитохрома P450. Этот фермент отвечает за метаболизм в печени S-формы варфарина, наиболее активной из двух форм, входящих в состав препарата. Большинство людей являются носителями так называемого "основного" варианта или аллеля дикого типа *CYP2C9\*1* (Arg144/Le359). В разных этнических группах он был обнаружен у 58-84% пациентов [11-13]. В нашей работе 63,3% обследованных больных также не имели мутаций.

Изменение одного нуклеотида в гене *CYP2C9* приводит к замене аминокислотного остатка в мо-

Таблица 4

**ДОЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ МАКСИМАЛЬНЫМИ УРОВНЯМИ МНО ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТАХ ГЕНА CYP2C9**

Максимальный уровень МНО	CYP2C9*1 n=19	CYP2C9*2 n=7	CYP2C9*3 n=4
МНО >3,0	9 (47%)	6 (86%)	3 (75%)
МНО >4,0	2 (11%)	2 (29%)	2 (50%)
МНО >5,0	0	1 (14%)	2 (50%)*
МНО >6,0	0	0	2 (50%)*

Примечание: \* - p=0,0041 по сравнению с больными носителями аллеля CYP2C9\*1

Таблица 5

**ДОЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ПОДДЕРЖИВАЮЩИМИ ДОЗАМИ ВАРФАРИНА ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛЛЕЛЬНОГО ВАРИАНТА ГЕНА CYP2C9**

Поддерживающая доза варфарина	CYP2C9*1 n=19	CYP2C9*2 n=7	CYP2C9*3 n=4
Менее 2,5 мг/сут	1 (5%)*	0*	3 (75%)
От 2,5 до 5 мг/сут	6 (32%)	2 (29%)	1 (25%)
Более 5 мг/сут	12 (63%)*	5 (71%)	0

Примечание: \* - p<0,05 по сравнению с больными с мутацией CYP2C9\*3.

лекуле цитохрома. Среди мутантных вариантов чаще встречаются, а потому и более изучены, аллели CYP2C9\*2 (Cys144/Leu359) и CYP2C9\*3 (Arg144/Leu359). У обследованных нами пациентов с АФС мутантные варианты гена цитохрома P<sub>450</sub> - CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 обнаруживались в 36,7% случаев, в других исследованиях частота их колебалась от 16 до 34% [11-14].

Доказано, что точечные мутации в гене CYP2C9 ассоциируются со снижением ферментативной активности изомера in vitro. Наличие подобного эффекта in vivo может стать причиной развития при приеме варфарина избыточной гипокоагуляции и связанных с ней геморрагий.

Два клинических исследования подтвердили, что носительство аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 ассоциируется с увеличением риска серьезных кровотечений на фоне приема варфарина [12,13], однако оба исследования имели серьезные ограничения, не позволяющие экстраполировать полученные выводы на всю популяцию пациентов, получающих препарат. Так, средний возраст больных в ретроспективном исследовании M.Higashi и соавт. [12] составлял 60 лет, а пожилой возраст является независимым предиктором геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии. G.P. Aithal и соавт. [14] использовали у всех пациентов стартовую дозу варфарина 10 мг/сут, хотя в дальнейшем оказалось, что 59% больных с CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 требовали для поддержания МНО в терапевтическом интервале гораздо меньших доз (от 1 до 5 мг/сут).

Наши данные совпадают с результатами J. Taube и соавт. [11] и H.V. Joffe и соавт. [13], которые не об-

наружили увеличения частоты тяжелых кровотечений при приеме варфарина у носителей аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3. Авторы объяснили данный факт небольшим количеством серьезных геморрагий из-за отсутствия длительных периодов неадекватной гипокоагуляции. По оценке H.V. Joffe и соавт. [13] частота "бессимптомного" увеличения МНО более 6,0 у пациентов с аллелем CYP2C9\*1 составляла 4,5 случаев на 100 пациенто-лет, при гетерозиготном состоянии аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 - 7,9 на 100 пациенто-лет, а у гомозиготных больных - 14,7 на 100 пациенто-лет. В нашей работе пациенты с любыми генотипами имели эпизоды избыточной гипокоагуляции (МНО>3,0), но только у носителей аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 на фоне терапии варфарином наблюдалось повышение МНО более 5,0.

Нами впервые отмечены определенные отличия в спектре малых кровотечений у пациентов с разными вариантами CYP2C9. Если у больных с CYP2C9\*1 встречались в основном подкожные кровоизлияния, то при наличии мутантных вариантов чаще развивались кровотечения из носа, десен и меноррагии.

Необходимая для поддержания МНО в терапевтическом интервале доза варфарина зависела от генотипа CYP2C9: у носителей аллеля CYP2C9\*3 она была меньше, чем у пациентов с вариантом дикого типа. Подобные результаты представили и другие исследователи [11-13]. При сравнении больных, получавших различные дозы варфарина, ряд авторов [11,13,14] как пороговую величину для дифференцирования низких и средних/больших доз

обычно использовали дозу варфарина 1,5 мг/сут. При этом в группе получавших малые дозы аллели *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* имели от 60% до 100% пациентов. Мы выбрали в качестве пограничной дозы 2,5 мг варфарина (1 таблетка) и выявили аллели *CYP2C9\*3* у 75% больных, у которых при применении более низких доз препарата МНО превышало 2,0.

У пациентов с аллелями *CYP2C9\*1* и *CYP2C9\*2* в нашем исследовании дозы антикоагулянта оказались сопоставимы, хотя в других работах [11-13] носителям аллеля *CYP2C9\*2* требовались меньшие поддерживающие дозы. Возможно, это связано с тем, что в указанных исследованиях значительное снижение дозы варфарина было необходимо только у гомозиготных носителей аллеля *CYP2C9\*2*, в то время как у наших пациентов встречались исключительно гетерозиготные варианты.

Таким образом, определение генотипа *CYP2C9* у пациентов с АФС до начала лечения ОАК потенци-

ально может иметь значение для разработки индивидуальной тактики и снижения риска передозировки варфарина в начале терапии, когда, согласно существующим стандартным схемам, предлагается назначать 5-10 мг препарата в сутки, а также свести к минимуму возможность выраженной избыточной гипокоагуляции и связанных с нею кровотечений при длительной профилактике тромбозов. С другой стороны, появление определенных видов малых кровотечений у пациента, получающего варфарин, должно настораживать врача в отношении вероятного развития более серьезных побочных эффектов из-за генетической предрасположенности к ним.

Авторы благодарны Р.Н. Патрушевой за выделение ДНК из клинических образцов.

Поступила 15.05.06

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004, 126, 204 - 233.
2. Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin J. L. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. *Circulation*, 2003, 107, 1692 - 1711.
3. Лечение оральными антикоагулянтами. Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А.Шмидта - Б.А.Кудряшова, "РКИ Соверо пресс", 2002, 6-7.
4. Лечение оральными антикоагулянтами. Методические рекомендации. Под ред. Лазебника Л.Б. и Бокарева И.Н., М., 2003, 4-7.
5. Wells P.S., Holbrook A.M., Crowther N.R. et al. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann. Intern. Med.*, 1994, 121, 676-683.
6. Readman A. Implications of cytochrome P450 2C9 polymorphism on warfarin metabolism and dosing. *Pharmacotherapy*, 2001, 21, 235-241.
7. Takahashi H., Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.*, 2001, 40, 587-603.
8. Wang S.L., Huang J., Lai M.D., Tsai J.J. Detection of *CYP2C9* polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese. *Pharmacogenetics*, 1995, 5, 37-42.
9. Sullivan-Klose T.H., Ghanayem B.I., Bell D.A. et al. The role of the *CYP2C9*-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics*, 1996, 6, 341-349.
10. Patrushev L.I., Zykova E.S., Kayushin A.L. et al. New DNA diagnostic system for detection of factor V Leiden. *Thromb. Res.*, 1998, 92, 251-259.
11. Taube J., Halsall D., Baglin T. Influence of cytochrome P450 *CYP2C9* polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*, 2000, 96, 1816-1819.
12. Higashi M., Veenstra D., Midori Kondo L. et al. Association between *CYP2C9* genetic variants and anticoagulation - related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*, 2002, 287, 1690-1698.
13. Joffe H.V., Xu R., Johnson F.B. et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb. Haemost.*, 2004, 91, 1123-1128.
14. Aithal G.P., Day C.P., Kesteven P.J., Daly A.K. Association of polymorphisms in cytochrome P450 *CYP2C9* with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*, 1999, 353, 717-719.

*Abstract**L.V. Kondratyeva, T.M. Reshetnyak, N.L. Patrusheva, L.I. Patrushev***Cytochrome P450 polymorphism influence on efficacy and safety of treatment with warfarin in patients with antiphospholipid syndrome**

**Objective.** To determine frequency of different genetic variants of cytochrome P450 in pts with antiphospholipid syndrome (APS) and to assess their influence on development of thrombotic and haemorrhagic complications during treatment with warfarin.

**Material and methods.** Variants of cytochrome P450 gene *CYP2C9* (*CYP2C9\*1*, *CYP2C9\*3*) were studied in 30 pts with APS (25 female and 5 male, mean age  $37,6 \pm 11,6$  years). 10 pts had history of arterial and 11 - venous thrombosis, 9 had both. All pts received warfarin for secondary prophylaxis of thrombosis. Gene *CYP2C9* variants were evaluated by polymerase chain reaction and restrict fragment length polymorphism analysis.

**Results.** Frequency of cytochrome P450 gene mutations in pts with APS was 36,7%. Pts with every *CYP2C9* genotype had similar frequency of thrombosis and haemorrhage. But *CYP2C9\*1* associated mainly with subcutaneous haemorrhages, *CYP2C9\*3* - with nose and gum haemorrhages, *CYP2C9\*2* and *CYP2C9\*3* - with menorrhagias in women. In pts with *CYP2C9\*3* less maintaining doses of warfarin were required and episodes of prominent hypocoagulation (INR < 5,0) were more often during treatment.

**Conclusion.** Genotype *CYP2C9* determination in pts with APS may promote elaboration of individual scheme of treatment with warfarin and decrease risk of overdosing.

**Key words:** *cytochrome P450, polymorphism, antiphospholipid syndrome, warfarin*