

УДК 575:616.126.3-089:616-005.1-084-085.273.53

МАЛЯРЧУК І.В.¹, ГОРОВЕНКО Н.Г.², КРИКУНОВ О.А.³, БАБОЧКІНА А.Р.³¹ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН»²НМАПО імені П.Л. Шупика³ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН», м. Київ, Україна

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА CYP2C9 В ОПТИМІЗАЦІЇ ТЕРАПІЇ ВАРФАРИНОМ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПРОТЕЗОВАНИМИ КЛАПАНАМИ СЕРЦЯ

Резюме. Вступ. Поліморфізм гена CYP2C9 асоційований зі зниженням ферментативної активності ферменту CYP2C9, що гідрокслює активну форму варфарину та може призводити до клінічно значущих коливань концентрації препарату в плазмі крові та, відповідно, до змін його антикоагуляційного ефекту.

Метою нашого дослідження був аналіз залежності величини підбраної дози варфарину та ступеня гіпокоагуляції від генотипу гена CYP2C9.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 155 пацієнтів, які перенесли операцію протезування клапанів серця та отримували терапію варфарином. Підбір дози варфарину здійснювався до досягнення цільових значень рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) від 2,5 до 3,5. Пацієнти, у яких на етапі підбору дози варфарину спостерігалось підвищення значень рівня МНВ > 3,5, увійшли до підгрупи А (n = 35), пацієнти, у яких значення рівня МНВ не виходили за межі цільових значень, увійшли до підгрупи В (n = 120).

Результати та обговорення. Нами виявлені частоти генотипів за алельним варіантом *2 гена CYP2C9: *1*1 — 78,71 %, *1*2 — 20,64 %, *2*2 — 0,65 %, за алельним варіантом *3 гена CYP2C9: *1*1 — 85,16 %, *1*3 — 14,19 %, *3*3 — 0,65 %, частота генотипу *2*3 — 2,58 %. Пацієнти з генотипами *1*3 та *2*3 гена CYP2C9 потребують вірогідно меншої добової дози варфарину для досягнення та підтримання цільового рівня МНВ на відміну від пацієнтів із генотипом *1*1. У пацієнтів із генотипом *1*3 гена CYP2C9 вірогідно збільшений ризик виникнення епізодів надмірної гіпокоагуляції на етапі підбору дози варфарину.

Висновки. У зв'язку з високою частотою носіїв алелей *2 та *3 гена CYP2C9 серед пацієнтів кардіохірургічного профілю слід рекомендувати впровадження у клінічну практику лікувальних закладів України фармакогенетичного тестування до призначення варфарину.

Ключові слова: варфарин, доза, ген, поліморфізм, МНВ.

Вступ

Численні дослідження довели високу ефективність не-прямих антикоагулянтів, зокрема варфарину, для тривалої профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із протезованими клапанами серця [15]. Проте відмічається різна чутливість пацієнтів до дії варфарину та виникнення геморагічних ускладнень з частотою до 26,5 %, у тому числі до 4,2 % великих та фатальних кровотеч на рік [14, 19]. Тому дослідження факторів, що визначають індивідуальну чутливість до варфарину, є актуальним. Згідно з даними літератури [11, 12, 16, 18, 22], загальна характеристика пацієнта (вік, раса, стать, площа поверхні тіла) та середовищні фактори (надходження вітаміну К з їжею, одночасний прийом лікарських препаратів інших груп,) пояснюють лише 12–20 % варіабельності дії терапевтичної дози варфарину, а 35–45 % припадає на генетичні фактори.

Зміна активності ферменту CYP2C9 родини цитохрому Р-450, що гідрокслює активну форму варфарину — S-енантіомеру внаслідок поліморфізму гена CYP2C9, може призводити до клінічно значущих коливань концентрації цього препарату в плазмі крові та, відповідно, до змін його антикоагуляційного ефекту [1, 21].

Ген CYP2C9 (OMIM *601130) локалізований на хромосомі 10 (10q24) і складається з 9 екзонів, кодує фермент CYP2C9. На сьогодні ідентифіковано 57 алельних варіантів гена CYP2C9, серед яких CYP2C9*2 та CYP2C9*3, характерні для європейської популяції. Алель *1 є «ди-

© Малярчук І.В., Горовенко Н.Г., Крикунов О.А.,
Бабочкіна А.Р., 2014

© «Український журнал хірургії», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

ким» типом та кодує протеїн із нормальною активністю. Алейний варіант *2 гена *CYP2C9* (rs1799853) характеризується заміною цитозину (С) на тимін (Т) у положенні 430. Алейний варіант *3 гена *CYP2C9* (rs1057910) містить заміну аденіну (А) на цитозин (С) у положенні 1075. Показано, що алейні варіанти *2 та *3 гена *CYP2C9* характеризуються вірогідним зниженням ферментативної активності *CYP2C9* на 30–50 та 90 % відповідно [20, 25], тому пацієнти з генотипами *1*2, *2*2, *1*3, *3*3 та *2*3 потребують менших доз варфарину для досягнення цільового рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) [17, 18, 20]. У цих пацієнтів частіше фіксують епізоди надмірної гіпокоагуляції як на етапі індукції, так і протягом антикоагулянтної терапії [13, 21].

За результатами популяційного дослідження в Україні, носії нефункціональних алелей *2 та *3 гена *CYP2C9* становлять 28,4 % [5]. Враховуючи значну кількість осіб, які мають генетично детерміноване сповільнення активності ферменту *CYP2C9*, вивчення впливу поліморфізму гена *CYP2C9* на режим дозування варфарину є актуальним. На сьогодні в Україні проведено декілька подібних досліджень [6, 7], проте дана проблема залишається не вирішеною. Тому метою нашого дослідження був аналіз залежності величини підбраної дози варфарину та ступеня гіпокоагуляції від генотипу гена *CYP2C9* у пацієнтів кардіохірургічного профілю.

Матеріал та методи

У дослідження були включені 155 пацієнтів, які перенесли операцію протезування клапанів серця та отримували терапію варфарином, із них 105 чоловіків (67,74 %), 50 жінок (32,26 %), середній вік пацієнтів — 51,7 ± 1,1 року. На проведення роботи було одержано дозвіл комітету з біоетики НМАПО імені П.Л. Шупика.

У пацієнтів був проведений аналіз залежності величини дози варфарину та ступеня гіпокоагуляції крові від генотипів за алейними варіантами *2 та *3 гена *CYP2C9*. Враховували такі характеристики періоду підбору дози: добову дозу варфарину, необхідну для підтримки отриманого ефекту, в міліграмах та проміжні значення МНВ. Стартова доза варфарину становила 5 мг/добу. Підбір дози варфарину здійснювався до досягнення цільових значень рівня МНВ від 2,5 до 3,5. Підбраною вважали дозу, при якій цільові значення рівня МНВ утримувались у двох послідовних аналізах. Пацієнти, у яких на етапі підбору дози варфарину спостерігалось підвищення значень рівня МНВ > 3,5, що є маркером надмірної гіпокоагуляції крові та може призвести до виникнення кровотеч, увійшли до підгрупи А (n = 35).

Пацієнти, у яких значення рівня МНВ не виходили за межі цільових значень, увійшли до підгрупи В (n = 120).

Для молекулярно-генетичного дослідження використовували ДНК, виділену з лейкоцитів периферійної крові. Виділення ДНК здійснювали з використанням комерційного набору «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). Генотипування за алейними варіантами *2 та *3 гена *CYP2C9* проводили з використанням методу алей-специфічного 5'-нуклеазного аналізу згідно з методикою, описаною в роботі [10] та оптимізованою до наших умов.

Статистична обробка даних проводилась на персональному комп'ютері з використанням програмних пакетів Statistica 6.0 та MS Excel. Для оцінки відповідності розподілу генотипів очікуваним значенням при рівновазі Харді — Вайнберга та порівняння розподілу частот генотипів та алелей між підгрупами дослідження використовували критерій χ^2 Пірсона, критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йетса на безперервність (при кількості досліджень менше ніж 10). Для порівняння величин доз у підгрупах дослідження використовували критерій Стьюдента. Вплив поєднання генотипів на ризик виникнення надмірної гіпокоагуляції крові оцінювали за величиною відношення шансів (OR) у межах 95% довірчого інтервалу. Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження 155 пацієнтів визначено частоту генотипів та алелей гена *CYP2C9*. Частота генотипів за алейним варіантом *2 гена *CYP2C9* становила: *1*1 — 78,71 %, *1*2 — 20,64 %, *2*2 — 0,65 %. Для алейного варіанта *3 гена *CYP2C9* частоти генотипів були такими: *1*1 — 85,16 %, *1*3 — 14,19 %, *3*3 — 0,65 %. Частота алелей p та q для алейного варіанта *2 становила 0,89 та 0,11 відповідно. Частота алелей r та q для алейного варіанта *3 становила 0,93 та 0,07 відповідно. Виходячи з отриманих частот алелей, було підраховано теоретично очікувані частоти генотипів і показано, що частоти генотипів алейних варіантів *2 та *3 гена *CYP2C9* відповідали розподілу згідно із законом Харді — Вайнберга та статистично вірогідно не відрізнялись від теоретично очікуваних. При проведенні порівняльної оцінки отриманих частот генотипів гена *CYP2C9* в нашому дослідженні з частотами, визначеними у роботах інших авторів [4, 7, 8, 17, 23, 24], вірогідної різниці не виявлено.

Нами був проведений аналіз залежності величини підбраної дози варфарину від поєднань генотипів за дослі-

Таблиця 1. Розподіл генотипів гена *CYP2C9* у підгрупах пацієнтів А та В

Генотипи гена <i>CYP2C9</i>	Підгрупа А, МНВ > 3,5 n = 35 (%)	Підгрупа В, МНВ 2,5–3,5, n = 120 (%)	Результати статистичного аналізу
*1*1	17 (48,57)	86 (71,67)	$\chi^2 = 6,48$; $p < 0,05$; OR = 0,37 (95% CI: 0,17–0,81)
*1*2	4 (11,43)	24 (20)	P > 0,05
*1*3	10 (28,57)	8 (6,67)	$\chi^2 = 10,62$; $p < 0,05$; OR = 5,60 (95% CI: 2,01–15,62)
*2*2	0 (0)	1 (0,83)	P > 0,05
*2*3	3 (8,57)	1 (0,83)	P > 0,05
*3*3	1 (2,86)	0 (0)	P > 0,05

джуваними аельними варіантами гена *CYP2C9*. Частота поєднання генотипів за аельними варіантами *2 та *3 гена *CYP2C9* становила: 103 пацієнти (66,45 %) із генотипом «дикий» тип за обома аельними варіантами, генотип *1*2 виявлений у 28 осіб (18,06 %), *1*3 — у 18 осіб (11,61 %), *2*2 — в 1 пацієнта (0,65 %), *2*3 — у 4 пацієнтів (2,58 %) та *3*3 — в 1 пацієнта (0,65 %). Підібрана доза варфарину в пацієнтів коливалася від 0,625 до 10,0 мг на добу (рис. 1). Середня доза варфарину була найбільшою в пацієнтів із генотипом *1*1 — $3,70 \pm 0,15$ мг/добу, що статистично вірогідно відрізнялась від величин доз у пацієнтів із генотипами *1*3 та *2*3 — $2,47 \pm 0,26$ мг/добу, *2*3 — $0,78 \pm 0,16$ мг/добу, проте для осіб із генотипом *1*2 не було знайдено вірогідної різниці ($p > 0,05$). Пацієнти з генотипом *1*2 мали статистично вірогідно більшу середню підібрану дозу варфарину $3,24 \pm 0,22$ мг/добу, ніж пацієнти з генотипом *1*3 та *2*3. Найнижча середня доза варфарину в пацієнтів із генотипом *2*3 становила $0,78 \pm 0,16$ мг/добу, що статистично вірогідно відрізнялась від величини дози в осіб із генотипом *1*3. Для одного пацієнта з генотипом *3*3 підібрана доза варфарину була 1,25 мг/добу, що в чотири рази нижче від стандартної. Наші результати збігаються з результатами інших авторів [3, 23].

Був виявлений лише один пацієнт із генотипом *2*2, у якого підібрана доза варфарину становила 5 мг/добу, що можна пояснити впливом поліморфізму інших генів, що беруть участь у метаболізмі варфарину, зокрема гена *VKORC1*.

На наступному етапі був проведений порівняльний аналіз поєднань генотипів за аельними варіантами *2 та *3 гена *CYP2C9* у пацієнтів підгрупи А ($n = 35$) та підгрупи В ($n = 120$). Результати аналізу наведено в таблиці 1.

У пацієнтів із генотипом *1*1 гена *CYP2C9* значення рівня МНВ перевищували межі терапевтичного діапазону вірогідно рідше. У пацієнтів із генотипом *1*3 гена *CYP2C9* ризик виникнення епізодів надмірної гіпокоагуляції був збільшений у 5,6 раза на відміну від пацієнтів із генотипом *1*1. У пацієнтів із генотипом *1*2 не знайдено вірогідної різниці зростання значень рівня МНВ $> 3,5$. Наші дані підтверджуються результатами досліджень авторів [2, 24].

Клінічний випадок 1. Пацієнту В., 54 роки, 67 кг, у постопераційному періоді призначений варфарин у дозі 5 мг. Вихідний рівень МНВ 1,09. На етапі підбору опти-

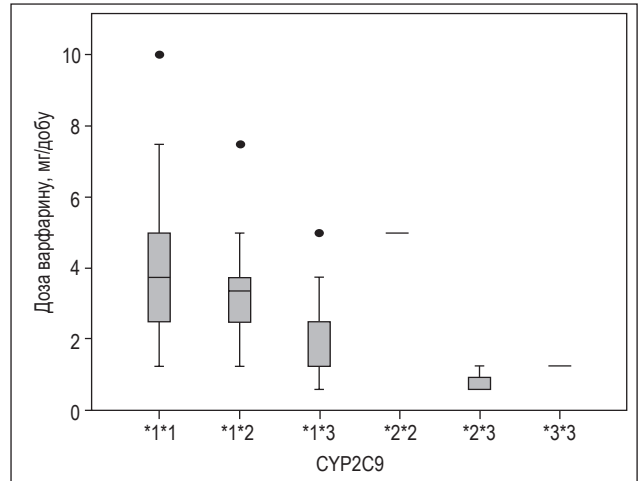


Рисунок 1. Доза варфарину залежно від генотипу гена *CYP2C9*

мальної дози препарату спостерігалось неодноразове підвищення значень рівня МНВ $> 3,5$, у зв'язку з чим або відмінювся препарат, або зменшувалась доза. Підібрана доза варфарину при МНВ 3,02 становила 1,25 мг на добу. За результатами молекулярно-генетичного дослідження в пацієнта генотип *3*3 гена *CYP2C9* (рис. 2).

Клінічний випадок 2. Пацієнтка С., 63 роки, 120 кг, після операції протезування клапана призначений варфарин у дозі 5 мг. Вихідний рівень МНВ 1,15. На третю добу прийому препарату зафіксований рівень МНВ 6,12, надмірна гіпокоагуляція крові утримувалась протягом 3 днів. За весь період підбору дози значення рівня МНВ виходили за межі терапевтичного діапазону 8 разів. Підібрана доза варфарину при МНВ 3,2 становила 0,625 мг на добу. За результатами молекулярно-генетичного дослідження в пацієнтки генотип *2*3 гена *CYP2C9* (рис. 3).

Висновки

Нами виявлені частоти генотипів за аельним варіантом *2 гена *CYP2C9*: *1*1 — 78,71 %, *1*2 — 20,64 %, *2*2 — 0,65 %, за аельним варіантом *3 гена *CYP2C9*: *1*1 — 85,16 %, *1*3 — 14,19 %, *3*3 — 0,65 %, частота генотипу *2*3 — 2,58 %.

Пацієнти з генотипами *1*3 та *2*3 гена *CYP2C9* потребують вірогідно меншої добової дози варфарину для

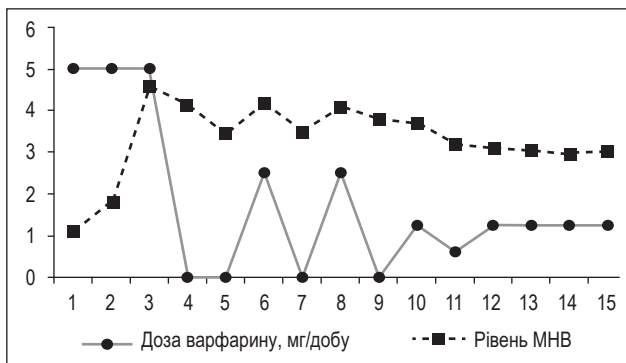


Рисунок 2. Підбір дози варфарину в пацієнта В. із генотипом *3*3 гена *CYP2C9*

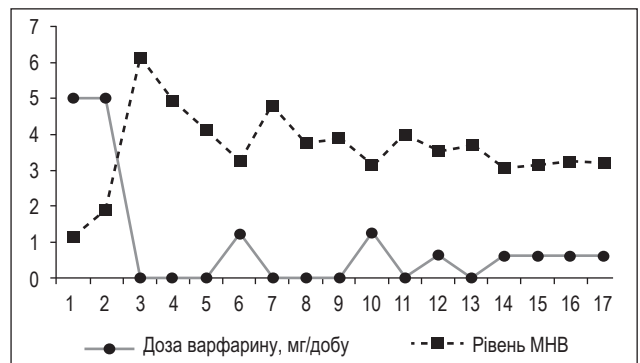


Рисунок 3. Підбір дози варфарину в пацієнтки С. із генотипом *2*3 гена *CYP2C9*

досягнення та підтримання цільового рівня МНВ, на відміну від пацієнтів із генотипом *1*1.

У пацієнтів із генотипом *1*3 гена *CYP2C9* вірогідно збільшений ризик виникнення епізодів надмірної гіпокоагуляції на етапі підбору дози варфарину.

У зв'язку з високою частотою носіїв алелей *2 та *3 гена *CYP2C9* серед пацієнтів кардіохірургічного профілю слід рекомендувати впровадження у клінічну практику лікувальних закладів України фармакогенетичного тестування до призначення варфарину для оптимізації терапії, як це зроблено в багатьох країнах світу.

Список літератури

1. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии / Д.А. Сычев, И.М. Антонов, С.В. Загребин [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — № 2. — С. 59-66.
2. Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на эффективность варфарина у больных узбекской национальности с длительно существующей фибрилляцией предсердий / Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Д.Б. Ирисов [и др.] // Медицинские новости. — 2012. — № 9. — С. 35-38.
3. Исследование влияния полиморфных вариантов генов *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, *GGCX*, *PROC*, *FVII* на дозу варфарина среди жителей Западно-Сибирского региона России / Л.А. Белозерцева, Е.Н. Воронина, Н.А. Кох [и др.] // Медико-биологические науки достижения и перспективы: сборник материалов I Всероссийской научной студенческой конференции с международным участием / Под ред. проф., д-ра мед. наук С.И. Карася. — Новосибир. гос. ун-т, 2011. — С. 11-14.
4. Клиническое значение аллельных вариантов гена цитохрома *CYP2C9* при антикоагулянтной терапии варфарином / О.В. Сироткина, А.С. Улитина, А.Е. Тараскина [и др.] // Кардиология. — 2005. — № 4. — С. 61-63.
5. Левкович Н.М. Частота розповсюдження алельних варіантів *2 та *3 гена *CYP2C9* у населення України / Н. Левкович, Н. Горovenko // Одеський медичний журнал. — 2013. — № 2 (136). — С. 23-28.
6. Оцінка частоти призначення непрямих антикоагулянтів у хворих на гострий коронарний синдром з наявністю фібриляції передсердь неклапанного генезу та тромбоемболічних ускладнень в анамнезі та оптимізація цієї терапії у хворих середнього та високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень / Г.В. Дзяк, Л.І. Васильєва, Л.В. Сапожниченко [та ін.] // Клінічна медицина. — 2011. — Т. XVI (2). — С. 9-14.
7. Целуйко В.И. Полиморфизм гена *CYP2C9* и эффективность варфарина у больных с фибрилляцией предсердий / В.И. Целуйко, Н.А. Ополонская, Т.В. Мотылевская // Украинский кардиологический журнал. — 2013. — № 3. — С. 63-68.
8. Частота мутацій гена суб'єдиниці *CYP2C9* цитохрома P-450 у больових з протезованими клапанами серця / И.В. Мишин, Р.Н. Аляутдин, Л.Г. Климович [та ін.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. — 2007. — Т. 8, № 2. — С. 38-43.
9. Copland M. Oral Anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation / M. Copland, I.D. Walker, R. Campbell // Arch. Inter. Med. — 2001. — Vol. 161(17). — P. 2125-2128.
10. *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* alleles confer a lower risk for myocardial infarction / M. Funk, G. Enderl, R. Freitag [et al.] // Clinical. Chemistry. — 2004. — Vol. 50(12). — P. 2395-2398.
11. Effect of *VKORC1* haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose / M.J. Rieder, A.P. Reiner, B.F. Gage [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 2285-2293.
12. Estimation of warfarin maintenance dose based on *VKORC1* (1639GA) and *CYP2C9* genotypes / Y. Zhu, M. Shennan, K. Reynolds [et al.] // Clin. Chem. — 2007. — Vol. 53(7). — P. 1199-1205.
13. Frequency of *CYP2C9* polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort / M. Moridani, L. Fu, R. Selby [et al.] // Clin. Biochem. — 2006. — Vol. 39(6). — P. 606-612.
14. 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 / J.W. Gorter // Neurology. — 1999. — Vol. 53(6). — P. 1319-1327.
15. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti [et al.] // European Heart Journal. — 2012. — Vol. 33. — P. 2451-2496.
16. High carrier prevalence of combinatorial *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes affecting warfarin dosing / G. Ruano, P.D. Thompson, D. Villagra [et al.] // Personal. Medicine. — 2008. — Vol. 5(3). — P. 225-232.
17. Influence of *CYP2C9* and *CYP2C19* genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance / M.G. Scordo, V. Pengo, E. Spina [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 72(6). — P. 702-710.
18. Relative impact of covariates in prescribing warfarin according to *CYP2C9* genotype / M.A. Hillman, R.A. Wilke, M.D. Caldwell // Pharmacogenetics. — 2004. — Vol. 14(8). — P. 539-547.
19. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin optimized outpatient follow-up study group / S.D. Fihn, M. McDommel, D. Matin [et al.] // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 118(7). — P. 511-520.
20. Sanderson S. *CYP2C9* gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis / S. Sanderson, J. Emery, J.J. Higgins // Genet. Med. — 2005. — Vol. 7(2). — P. 97-104.
21. Taube J. Influence of cytochrome P-450 *CYP2C9* polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment / J. Taube, D. Halsall, T. Baglin // Blood. — 2000. — Vol. 96(5). — P. 1816-1819.
22. The impact of *CYP2C9* and *VKORC1* genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen / A. Elizabeth, A. Sconce, I. Tayyaba [et al.] // Blood. — 2005. — Vol. 106. — P. 2329-2333.
23. The Influence of *CYP2C9* and *VKORC1* gene polymorphisms on optimal warfarin doses after heart valve replacement / V. Tatarūnas V. Lesauskaitė, A. Veikutienė [et al.] // Medicina (Kaunas). — 2011. — Vol. 47(1). — P. 25-30.
24. Warfarin dose and INR related to genotypes of *CYP2C9* and *VKORC1* in patients with myocardial infarction / K.B. Haug, M.N. Sharikabad, M.K. Kringen [et al.] // Thrombosis Journal. — 2008. — Vol. 6. — P. 1-7.
25. Yin T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of *CYP2C9* and *VKORC1* — rationale and perspectives / T. Yin, T. Miyata // Thromb. Res. — 2007. — Vol. 120(1). — P. 1-10.

Получено 20.12.13 □

Маларчук І.В.¹, Горovenko Н.Г.², Крикунов А.А.³, Бабочкіна А.Р.³

¹ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН»

²НМАПО имени П.Л. Шупика, кафедра медицинской и лабораторной генетики

³ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН», г. Киев, Украина

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА CYP2C9 В ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОТЕЗИРОВАННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

Резюме. Введение. Полиморфизм гена CYP2C9 ассоциирован со снижением ферментативной активности фермента CYP2C9, который гидроксилирует варфарин и может приводить к клинически значимым колебаниям концентрации препарата в плазме крови и, соответственно, к изменению его антикоагуляционного эффекта.

Целью нашего исследования был анализ зависимости величины подобранной дозы варфарина и степени гипокоагуляции от генотипа гена CYP2C9.

Материал и методы. В исследование включены 155 пациентов, которые перенесли операцию протезирования клапанов сердца и получали терапию варфарином. Подбор дозы варфарина осуществлялся до достижения целевых значений уровня международного нормализованного отношения (МНО) от 2,5 до 3,5. Пациенты, у которых на этапе подбора дозы варфарина наблюдалось повышение значений уровня МНО > 3,5, вошли в подгруппу А (n = 35), пациенты, у которых значения уровня МНО не выходили за границы целевых значений, вошли в подгруппу В (n = 120).

Результаты и обсуждение. Нами определены частоты генотипов по аллельному варианту *2 гена CYP2C9: *1*1 — 78,71 %, *1*2 — 20,64 %, *2*2 — 0,65 %, по аллельному варианту *3 гена CYP2C9: *1*1 — 85,16 %, *1*3 — 14,19 %, *3*3 — 0,65 %, частота генотипа *2*3 — 2,58 %. Пациентам с генотипами *1*3 та *2*3 гена CYP2C9 необходима достоверно меньшая суточная доза варфарина для достижения и поддержания целевого уровня МНО по сравнению с пациентами с генотипом *1*1. У пациентов с генотипом *1*3 гена CYP2C9 достоверно увеличен риск возникновения эпизодов чрезмерной гипокоагуляции на этапе подбора дозы варфарина.

Выводы. В связи с высокой частотой носителей аллелей *2 та *3 гена CYP2C9 среди пациентов кардиохирургического профиля необходимо рекомендовать внедрение в клиническую практику фармакогенетического тестирования до назначения варфарина.

Ключевые слова: варфарин, доза, ген, полиморфизм, МНО.

Malyarchuk I.V.¹, Gorovenko N.G.², Krykunov O.A.³, Babochkina A.R.³

¹State Institution «Institute of Genetic and Regenerative Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Department of Medical and Laboratory Genetics

³State Institution «National Institute of Cardiovascular Surgery named after N.N. Amosov of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

POLYMORPHISM OF CYP2C9 GENE FOR OPTIMIZATION OF WARFARIN THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES

Summary. Warfarin is the oral anticoagulant most frequently used to control and prevent thromboembolic disorders. Warfarin, a coumarin derivative, inhibits vitamin K recycling by blocking its metabolism at the vitamin K-epoxide intermediate thereby decreasing the amount of available vitamin K. Warfarin has a narrow therapeutic index and large interpatient variability in the dose required to achieve target anticoagulation. Warfarin is dosed using non-genetic factors, including gender, weight, and age, and is monitored by coagulation testing in order to maintain the international normalized ratio (INR). Warfarin metabolism is highly variable and depends on genetic factors. The cytochrome P450 2C9 gene CYP2C9 encodes an enzyme that metabolizes the more active isomer of warfarin (S-warfarin) to inactive products. Several variants of CYP2C9 alleles are associated with reduced enzyme activity and lower clearance rates of warfarin. Patients who carry at least one copy of such a variant allele (such as CYP2C9*2 and CYP2C9*3) have reduced metabolism and thus higher drug concentration, and require a lower daily warfarin dose than patients who are homozygous for the «wild» type CYP2C9*1 allele.

The aim of this study was to investigate the impact of CYP2C9 polymorphism on the INR values changes and warfarine dose in patients with heart valve replacement.

Materials and Methods. The study included 155 patients with heart valve replacement (67.74 % males, 32.26 % females, average age 51.7 ± 1.1 years). Patients received warfarin from initial dose of 5 mg/day, target INR values from 2.5–3.5. Subgroup A (n = 35) — patients with INR values out of therapeutic range and

subgroup B (n = 120) patients with INR values from 2.5 to 3.5. For determination of allelic variant *2 *3 of CYP2C9 gene the method of allele-specific PCR has been used. Genotype frequencies were determined and Hardy-Weinberg equilibrium was tested. Differences in the warfarin dose requirement between patients with genotypes CYP2C9*1*1, CYP2C9*1*2, CYP2C9*1*3, CYP2C9*2*2, CYP2C9*3*3 and CYP2C9*2*3 were assessed with the Student's t-test. P-value < 0.05 was considered significant.

Results. Frequencies of the genotype CYP2C9*1*1 (a «wild» type) was 66.45 %. The frequencies of the heterozygous genotypes CYP2C9*1*2, CYP2C9*1*3, homozygous genotypes CYP2C9*2*2, CYP2C9*3*3 and compound heterozygous genotype CYP2C9*2*3 were 18.06; 11.61; 0.65; 0.65 and 2.58 %, respectively.

The mean warfarin daily dose requirement was highest in patients with genotype CYP2C9*1*1 (3.70 ± 0.15 mg), compared to patients with genotypes CYP2C9*1*3 (2.47 ± 0.26 mg) and CYP2C9*2*3 (0.78 ± 0.16 mg) (P < 0.05), similar to patients with genotype CYP2C9*1*2 (3.24 ± 0.22 mg) (P > 0.05). Patients with genotype CYP2C9*1*3 had higher risk of over-anticoagulation during warfarin therapy, compared to patients with wild-type genotype (P < 0.05).

Conclusions. Genetic information on CYP2C9 gene is important both for the initial dose-finding phase and during maintenance treatment with warfarin. Testing for CYP2C9 gene variants could potentially alter clinical management in patients receiving warfarin therapy.

Key words: warfarin, dose, gene, polymorphism, INR.