

post-stroke: exploring the role of caregiver and patient characteristics in a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2020 Apr 23;10(4):e036631. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036631>

33. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J*. 2018 Dec;3(4):309-36. doi: <https://doi.org/10.1177/2396987318808719>

Стаття надійшла до редакції
29.11.2022



УДК 616-005.6/7-085.273:615.015:575.113

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.1.275870>

К.І. Бенціонова^{1*},
З.І. Россоха¹,
О.Г. Євсеєнкова²,
Н.Г. Горovenko²

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ПЕРОРАЛЬНИХ АНТИКОАГУЛЯНТНИХ ПРЕПАРАТІВ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»¹

вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика²

вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна

SI «Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine»¹

Dorohozhytska str., 9, Kyiv, 04112, Ukraine

*e-mail: blutigehexe@ukr.net

Shupyk National Healthcare University of Ukraine²

Dorohozhytska str., 9, Kyiv, 04112, Ukraine

e-mail: medgen2010@ukr.net

Цитування: *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 1. С. 55-68

Cited: *Medicni perspektivi*. 2023;28(1):55-68

Ключові слова: антикоагулянти, тромбоз, варфарин, ривароксабан, апіксабан, клопидогрель, гени, інгібітори
Key words: anticoagulants, thrombosis, warfarin, rivaroxaban, apixaban, clopidogrel, genes, inhibitors

Реферат. Фармакогенетичне обґрунтування персоналізованого призначення пероральних антикоагулянтних препаратів у клінічній практиці. Бенціонова К.І., Россоха З.І., Євсеєнкова О.Г., Горovenko Н.Г. Тромбоемболічні захворювання викликають велике клінічне занепокоєння через їх високу поширеність і наслідки, які часто є летальними. Незважаючи на суттєвий прогрес у профілактиці та лікуванні тромботичних подій, для пацієнтів залишається ризик небезпечних для життя епізодів кровотечі та інших побічних явищ, що виникають при антикоагулянтній терапії, тому актуальним стало питання персоналізації призначень з урахуванням генетичних особливостей пацієнтів. Метою дослідження є обґрунтування необхідності аналізу генотипу пацієнта задля підвищення ефективності та безпеки персоналізованої фармакотерапії. Стаття має концептуальний характер, тому були обрані такі методи дослідження: систематизація та узагальнення; аналіз та конкретизація; абстрактно-логічний. Було здійснено пошук у PubMed, PubMedCentral, Google Scholar, dbSNP,

Elsevier, Springer з вересня 2000 року до листопада 2022 року. До огляду увійшли дослідження, написані англійською та українською мовами. Проаналізовано літературні дані про два основні підкласи пероральних антитромботичних засобів, що включають пероральні антикоагулянти та антиагреганти, а саме варфарин, апіксабан, ривароксабан, клопідогрель. Прогностично значущими для оцінки ефективності та безпечності використання антикоагулянтів, а також найбільш дослідженими в цьому аспекті є гени CYP2C9 (rs1799853, rs1057910), CYP2C19 (rs4244285, rs4986893, rs12248560), VKORC1 (rs9923231, rs7294, rs9934438), MDR1 (rs4148738, rs2032582, rs1045642), FGB (rs1800787), PAI-1 (rs1799889). Результати аналізу CYP2B6, CYP3A4/5 (rs776746), CYP4F2 (rs2108622) свідчать про певний вплив на метаболізм антикоагулянтів і потребують подальшого детального вивчення. Відомо, що такі фактори, як вік, раса, стать, куріння, дієта та прийом інших лікарських засобів, впливають на ефективність антитромботичної терапії, однак найбільш впливовим фактором є генетичний, який відповідає за значний відсоток міжіндивідуальної мінливості. Майбутні дослідження мають бути зосереджені на вивченні вже відомих та нових генетичних варіантів, які мають вплив на метаболізм лікарських засобів, а також молекулярних механізмів, які сприяють зміні рівнів антикоагулянтів у плазмі крові. У статті надається короткий огляд механізмів дії, фармакогенетики та взаємодії між ліками та генами, що відповідають за їх метаболізм. Результати свідчать про необхідність досліджень варіантів генів, розглянутих у цьому огляді, перед початком антикоагулянтної терапії, а також слід звернути увагу на можливість впливу інгібіторів та індукторів компонентів метаболічного шляху антикоагулянтів та продуктів експресії генів, які беруть участь у їх метаболізмі. Сукупність цих заходів забезпечить підвищення ефективності та безпеки персоналізованої фармакотерапії та дозволить оптимізувати вибір і дозування антикоагулянтів.

Abstract. Pharmacogenetic substantiation of personalized prescription of oral anticoagulants in clinical practice.

Bentsionova K.I., Rossokha Z.I., Ievseienkova O.G., Gorovenko N.G. Thromboembolic diseases are of great clinical concern because of their high prevalence and consequences, which are often fatal. Despite significant progress in the prevention and treatment of thrombotic events, patients remain at risk of life-threatening bleeding episodes and other side effects arising from anticoagulant therapy, so the issue of personalizing prescriptions taking into account the genetic characteristics of patients has become urgent. The purpose of the study is to substantiate the need for patient genotype analysis in order to increase the effectiveness and safety of individual pharmacotherapy. The article has a conceptual nature, therefore the following research methods were chosen: systematization and generalization; analysis and specification; abstract and logical. For the search, we used PubMed, PubMedCentral, Google Scholar, dbSNP, Elsevier, Springer from September 2000 to November 2022. The review included studies written in English and Ukrainian. There were analyzed literature data on two main subclasses of oral antithrombotic agents, including oral anticoagulants and antiplatelet agents, namely warfarin, apixaban, rivaroxaban, and clopidogrel. Prognostically significant for evaluating the effectiveness and safety of anticoagulant use, as well as the most studied in this aspect, are CYP2C9 (rs1799853, rs1057910), CYP2C19 (rs4244285, rs4986893, rs12248560), VKORC1 (rs9923231, rs7294, rs9934438), MDR1 (rs4148738, rs2032582, rs1045642), FGB (rs1800787), PAI-1 (rs1799889) genes. The results of CYP2B6, CYP3A4/5 (rs776746), CYP4F2 (rs2108622) genes analysis indicate a certain influence on the anticoagulants metabolism and require further detailed study. Factors such as age, race, sex, smoking, diet, and other medications are known to influence the effectiveness of antithrombotic therapy, but the most influential factor is genetics, which accounts a significant percentage of interindividual variability. Future research should focus on the study of known and novel genetic variants that influence drug metabolism, as well as the molecular mechanisms that contribute to changes in plasma anticoagulant levels. The article provides a brief overview of action mechanisms, pharmacogenetics, and interactions between drugs and the genes responsible for their metabolism. The results indicate the need for studies of gene variants considered in this review before starting anticoagulant therapy, and attention should also be paid to the possibility of inhibitors and inductors influence on components of the metabolic pathway of anticoagulants and gene expression products that participate in their metabolism. The totality of these measures will ensure an increase in the efficiency and safety of individual pharmacotherapy and allow optimizing the choice and dosage of anticoagulants.

Тромбоемболічні захворювання викликають велике клінічне занепокоєння через їх високу поширеність і наслідки, які часто є летальними. Венозна тромбоемболія вважається третім за поширеністю серцево-судинним розладом після ішемічної хвороби серця та інсульту, а тромбоз є однією з провідних причин смертності людей із серцево-судинними захворюваннями. Щороку кількість смертей, пов'язаних з венозною тромбоемболією, становить від 100 000 до 296 000 у США та 370 000 у Європі [1]. У США стандартизований за віком показник смертності від

тромбоемболії легеневої артерії у 2017 році сягнув 4,1 смертей на 100 000 населення для жінок та 4,5 для чоловіків, а середній вік смерті знизився з 73 років до 68 років у період з 2000 до 2018 року [2]. Незважаючи на прогрес у розробці ефективних методів лікування тромбозу, сучасна терапія все ще має обмеження, включаючи підвищений ризик кровотечі [3].

Основним пероральним антикоагулянтом у ХХ столітті в клінічному застосуванні став варфарин. З моменту відкриття в 1954 році й до цього часу його призначають для первинної та

вторинної профілактики венозної тромбоемболії, для профілактики системної емболії в пацієнтів з протезованими клапанами серця або фібриляцією передсердь, як допоміжний засіб у профілактиці системної емболії після інфаркту міокарда, для зниження ризику повторного інфаркту міокарда, а також серед показань для призначення варфарину є тромботичний антифосфоліпідний синдром, мітральний стеноз ревматичної етіології та вагітність у II триместрі. Ефективність та безпека фармакотерапії варфарином є важливим медичним аспектом. Проте варфарин має багато обмежень, оскільки взаємодіє з великою кількістю лікарських засобів, має вузьке терапевтичне вікно та повільний початок дії [4, 5].

Для подолання виявлених обмежень були розроблені та впроваджені в клінічну практику прямі пероральні антикоагулянти (ППА): дабігатран, ривароксабан, апіксабан і едоксабан. На відміну від варфарину, який має непрямий антикоагулянтний ефект через численні механізми, включаючи інгібування епоксидредуктази вітаміну К, послаблення залежного від вітаміну К γ -карбоксілювання факторів коагуляції II, VII, IX, X та інгібування протеїнів C і S [6], ППА діють безпосередньо на один фактор згортання крові: тромбін (дабігатран) або фактор Ха (апіксабан, едоксабан і ривароксабан) [7, 8]. Перевагами ППА є стійка фармакокінетика, що дозволяє приймати препарат у фіксованій дозі без необхідності її індивідуального підбору й регулярного моніторингу антикоагулянтної активності за показником міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), значно менша взаємодія з їжею та іншими лікарськими засобами (ЛЗ), відсутність таких побічних ефектів, як імунна тромбоцитопенія та некроз шкіри, менший ризик виникнення внутрішньочерепної кровотечі [9]. Проте існують вагомі підстави вважати, що ППА не завжди перевершують варфарин, особливо для осіб з порушенням функції нирок і людей старшого віку [10].

Існує проблема, пов'язана з тим, що окремі пацієнти потребують постійного або тривалого лікування антикоагулянтами. І тому питання вибору та застосування зручних у прийомі та безпечних антикоагулянтів важливе в досягненні головної мети медичної допомоги, а саме підтриманні високої якості життя. Особливої уваги заслуговують пацієнти, які потребують комбінованої антитромботичної терапії, у зв'язку з наявністю супутньої патології та неможливістю досягнення ефекту за рахунок застосування лише антикоагулянту. Пацієнти з фібриляцією передсердь і супутньою ішемічною хворобою серця після коронарного втручання зі стентуванням

отримують подвійну антитромбоцитарну терапію з клопідогрелем та аспірином для запобігання тромбозу. До 10% пацієнтів, яким проводять черезшкірне коронарне втручання, мають клінічні показання до потрійної антитромботичної терапії. Незважаючи на це, потрійна антитромботична терапія підвищує ризик кровотечі, що вказує на необхідність визначення відповідних антитромботичних стратегій, пов'язаних зі зниженням ризику кровотечі при збереженні ефективності [11]. Проте необхідно враховувати, що реакція на окремих ЛЗ та комбіновану терапію є варіабельною. Наприклад, клопідогрель. Хоча цей препарат має значну ефективність, дослідження показали, що реакція тромбоцитів на клопідогрель у різних людей істотно відрізняється. У деяких пацієнтів під час лікування клопідогрелем також можуть розвинути повторні ішемічні події, такі як тромбоз стента та інфаркт міокарда [12].

Незважаючи на суттєвий прогрес у профілактиці та лікуванні тромботичних подій [1], у ряді випадків антикоагулянтна терапія супроводжується небезпечними для життя епізодами кровотечі та іншими побічними реакціями, тому актуальним стало питання персоналізації призначень з урахуванням генетичних особливостей пацієнтів [4, 9]. Понад 10 років тому FDA вперше оновило маркування варфарину, щоб включити інформацію про потенційний вплив генетичних варіацій *CYP2C9* і *VKORC1* на дозування варфарину та ризику [13].

Пацієнтам у США інструкцією до застосування варфарину передбачено проведення генетичного тестування перед його призначенням, щоб із урахуванням різноманітних супутніх чинників (вік, вага, куріння, прийом аміодарону, статинів тощо) вибрати оптимальну дозу варфарину й знизити ризик надмірної антикоагуляції та кровотечі для пацієнта, особливо в перші місяці прийому препарату [14]. Але для ППА ситуація дещо інша. Незважаючи на те, що вони мають передбачувану фармакокінетику та фармакодинаміку, нещодавно з'явилися повідомлення про вплив міжіндивідуальної варіабельності в реакції організму на ЛЗ та його концентрації в плазмі крові при прийомі за загальними рекомендаціями [4]. Ця міжіндивідуальна мінливість залежить від багатьох факторів середовища, таких як вік, маса, дієта тощо, але на неї також впливають генетичні фактори (табл. 1) [15]. Окрім того, генетичні особливості варто досліджувати, аналізуючи індуктори та інгібітори компонентів метаболічного шляху антикоагулянтів та продуктів експресії генів, що беруть участь у їх метаболізмі, оскільки ці фактори також впливають на

ефективність та безпечність застосування препаратів антитромботичної терапії (табл. 2). Тобто попереднє визначення генотипу до початку лікування може надати корисну інформацію для індивідуального вибору лікарського засобу та можливість прогнозування найбільш ефективної та безпечної

доз. Метою цієї роботи став аналіз клінічних рекомендацій та наукової літератури для обґрунтування проведення генетичного тестування варіантів генів при персоналізованому виборі антикоагулянту та його ефективної дози для лікування та профілактики тромбоемболічних захворювань.

Таблиця 1

Дослідження варіантів генів при призначенні антикоагулянтної терапії

Ген та його варіанти	Молекулярно-генетичні зміни гена	Опис функціональних змін білка	Рекомендації	Література
Варфарин				
<i>CYP2C9*2</i> (rs1799853)	Місєнс-мутація 430C>T в екзоні 3, що спричиняє несинонімічну заміну аргініну (R) на цистеїн (C) за амінокислотним залишком 144	Зменшення активності порівняно з «диким» типом	Зменшення дози на 1 мг/день	15, 55
<i>CYP2C9*3</i> (rs1057910)	Трансверсія 1075A>C в екзоні 7, що спричиняє заміну ізолейцину на лейцин у залишку 359 у ділянці розпізнавання субстрату CYP2C9	Зниження активності щодо різних субстратів CYP2C9	Зменшення дози на 2 мг/день	15, 55
<i>VKORC1</i> 1639G>A (rs9923231)	Однонуклеотидна заміна 1639G>A у промоторній ділянці	Зміна сайту зв'язування фактора транскрипції VKORC1, що призводить до зниження експресії білка	Збільшення дози на 1 мг/добу для осіб з 1639GG, зниження дози на 2-3 мг/добу для осіб з 1639AA	15, 17, 55
<i>VKORC1</i> 3730G>A (rs7294)	Однонуклеотидна заміна 3730G>A в 3'-нетрансльованій ділянці	Вплив на цю ділянку через мікроРНК, що призводить до глушіння генів шляхом репресії трансляції або деградації мРНК	Збільшення дози для пацієнтів з 3730A	20, 56
<i>CYP4F2</i> V433M (rs2108622)	Заміна валіну на метіонін у положенні амінокислоти 433 в екзоні 11	Зниження активності ферменту, що може бути наслідком зниження рівня білка, зниження трансляції або посиленої деградації білка.	Збільшення дози на 0,5 мг/добу для пацієнтів з V/M, збільшення дози на 1 мг/добу для пацієнтів з M/M	57, 58
<i>FGB</i> C148T (rs1800787)	Заміна цитозину на тимін у положенні 148 у промоторній зоні	Збільшення експресії гена, що призводить до збільшення рівня фібриногену в плазмі крові	Коригування дози необхідне особам з генотипами 148CT і 148TT, що мають підвищення рівня фібриногену в плазмі крові приблизно на 10-30% порівняно з «диким» типом	24
<i>PAI-1</i> 5G4G (rs1799889)	Інсерція/делеція гуаніну в промоторній ділянці гена PAI-1 у положенні нуклеотиду - 675	Збільшення рівня транскрипції гена	Коригування дози. В осіб з генотипом 4G4G рівень білка PAI-1 у плазмі крові на 25-30% вище, ніж в осіб з 5G5G. При генотипі 5G4G відмічають проміжні значення	24
Апіксабан (Еліквіс)				
<i>CYP3A5*3</i> (rs776746)	Заміна 6986A>G, що призводить до дефекту сплайсингу та введення передчасного стоп-кодону	Зміна метаболічної активності білка. Особи з генотипом *3/*3 вважаються неекспресорами CYP3A5.	Коригування дози. Мінімальні концентрації апіксабану були значно вищими в пацієнтів з генотипом *1/*3 або *3/*3 порівняно з генотипом *1/*1.	37, 59
<i>MDR1</i> rs4148738	Однонуклеотидна заміна A>G	Вплив на міцність пікових рівнів апіксабану порівняно з мінімальними рівнями	Коригування дози. Пацієнти з генотипом AA rs4148738 мають вищі пікові рівні апіксабану порівняно з пацієнтами з варіантом G	7, 60

Ген та його варіанти	Молекулярно-генетичні зміни гена	Опис функціональних змін білка	Рекомендації	Література
Ривароксабан (Ксарелто)				
<i>MDR1</i> C.2677G>T (rs2032582)	Заміна 2677G>T/A в екзоні 21, яка призводить до заміни аланіну на треонін або серин	Вплив на концентрацію та функцію білка	Коригування дози. Пацієнти, гомозиготні за гаплотипом (C.2677G>T; TT і C.3435C>T; TT), можуть мати вищі рівні в плазмі крові, максимальну концентрацію, період напіввиведення та підвищений ризик ускладнень кровотечі	7, 61
<i>MDR1</i> C.3435C>T (rs1045642)	Заміна 3435C>T в екзоні 26	Вплив на активність білка	Коригування дози. Пацієнти, гомозиготні за гаплотипом (C.2677G>T; TT і C.3435C>T; TT), можуть мати вищі рівні в плазмі крові, максимальну концентрацію, період напіввиведення та підвищений ризик ускладнень кровотечі	7, 62
Клопідогрель				
<i>CYP2C19*2</i> (rs4244285)	Заміна 681G>A в екзоні 5, що призводить до дефекту сплайсингу	Зменшення утворення активного метаболіту клопідогрелю та послаблення пригнічення агрегації тромбоцитів	Вибір альтернативної антитромбоцитарної терапії для проміжних (*1/*2, *2/*17) та повільних метаболізаторів (*2/*2, *2/*3), якщо немає протипоказань. Наприклад, прасугрель, тікагрелор	45, 46, 63
<i>CYP2C19*3</i> (rs4986893)	Заміна 636G>A в екзоні 4, що призводить до введення передчасного стоп-кодону	Зниження ферментативної активності	Вибір альтернативної антитромбоцитарної терапії для проміжних (*1/*3) та повільних метаболізаторів (*3/*3), якщо немає протипоказань. Наприклад, прасугрель, тікагрелор	45, 46, 63
<i>CYP2C19*17</i> (rs12248560)	Заміна 806C>T в промоторній зоні	Збільшення експресії та активності CYP2C19	Дозування відповідно до інструкцій, зазначених на етикетці препарату для ультрашвидких (*1/*17, *17/*17) та екстенсивних метаболізаторів (*1/*1)	45, 48
<i>CYP2C9*2</i> (rs1799853)	Місенс-мутація 430C>T в екзоні 3, що спричиняє несинонімічну заміну аргініну (R) на цистеїн (C) за амінокислотним залишком 144	Зменшення активності порівняно з «диким» типом	Вибір альтернативної антитромбоцитарної терапії, оскільки варіант <i>CYP2C9*2</i> може бути однією з причин відсутності відповіді на клопідогрель	47, 55
<i>CYP2C9*3</i> (rs1057910)	Трансверсія 1075A>C в екзоні 7, що спричиняє заміну ізолейцину на лейцину у залишку 359 у ділянці розпізнавання субстрату CYP2C9	Зниження активності щодо різних субстратів CYP2C9	Вибір альтернативної антитромбоцитарної терапії, оскільки варіант <i>CYP2C9*3</i> може бути однією з причин відсутності відповіді на клопідогрель	47, 55
<i>CYP3A5*3</i> (rs776746)	Заміна 6986A>G в інtronі 3 призводить до неправильного сплайсингу мРНК, результатом чого є передчасне введення стоп-кодону	Утворення нефункціонального білка	Вибір альтернативної антитромбоцитарної терапії, оскільки цей варіант пов'язаний з надмірною активністю тромбоцитів і зниженою фармакодинамічною відповіддю на клопідогрель. Люди з неекспресивним генотипом <i>CYP3A5</i> вразливі до лікарської взаємодії між клопідогрелем та інгібіторами CYP3A	64, 65, 66
<i>MDR1</i> C.3435C>T (rs1045642)	Заміна 3435C>T в екзоні 26	Вплив на активність білка	Коригування дози або вибір альтернативної антитромбоцитарної терапії, оскільки пацієнти з C3435T TT мають нижчі показники метаболізму клопідогрелю та пригнічення активності тромбоцитів, тому мають підвищений ризик тромбоемболічних подій	52, 62

Індуктори та інгібітори компонентів метаболічного шляху антикоагулянтів та продуктів експресії генів, що беруть участь у їх метаболізмі

Ген	Антикоагулянт	Індуктори	Інгібітори	Література
<i>CYP2C9</i>	Варфарин Клопідогрель	Рифампіцин, клотримазол, ніфедипін, гіперфорин, фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, диклоксацилін, флуклоксацилін, тамоксифен	Аміодарон, флуконазол, сульфафеназол, вориконазол, метронідазол	19
<i>CYP3A4</i>	Апіксабан Ривароксабан	Рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, звіробій, азолові протигрибкові засоби, деякі імунодепресанти та інгібітори ВІЛ-протеази	Грейпфрутовий сік, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, посаконазол, ритонавір, еритроміцин*, кларитроміцин*	7, 47
<i>MDR1</i>	Апіксабан Ривароксабан Клопідогрель	Омепразол, циклоспорин, верапаміл, хінідин, елакридидар	Кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, посаконазол, ритонавір, еритроміцин*, кларитроміцин*	7, 47
<i>CYP2C19</i>	Клопідогрель	-	Омепразол, езомепразол, циметидин, ранітидин, флуокситин	47

Примітка. * – помірні інгібітори, для яких можливе одночасне застосування з апіксабаном та ривароксабаном.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Стаття має концептуальний характер, тому були обрані такі методи дослідження: систематизації та узагальнення – для аналізу наявної наукової літератури та тематичних матеріалів щодо значення генетичних варіантів під час терапії антикоагулянтами; аналіз і конкретизація – для детального вивчення мети статті та аналізу тенденцій розвитку об’єкта дослідження; абстрактно-логічний метод – для підведення підсумків роботи; абстрактно-логічний – для формування узагальнених висновків, а також візуалізації та систематизації інформації у вигляді таблиць.

Для написання цього описового огляду було здійснено пошук у PubMed, PubMedCentral, Google Scholar, dbSNP, Elsevier, Springer з вересня 2000 року до листопада 2022 року. До огляду увійшли дослідження, написані англійською та українською мовами. Як ключові слова для пошуку було вибрано: тромбоз, тромбоемболія, варіанти генів, фармакогенетика, антикоагулянти, варфарин, ривароксабан, апіксабан, клопідогрель, інгібітори, індуктори. Загалом було опрацьовано близько 600 джерел, з яких до написання цього описового огляду було включено 66, що містили результати репрезентативних досліджень фармакогенетики антикоагулянтів, опублікованих впродовж останніх п’яти років.

Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» та схвалено комісією з питань етики НУОЗ ім. П.Л. Шупика (протокол № 9 від 05.12.2022).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Варфарин

Найбільший внесок у варіабельність дії варфарину (табл. 1) дають варіанти гена цитохрому P450 2C9 (*CYP2C9*) та гена субодиноці 1 вітамін-К-епоксидредуктази (*VKORC1*). Фермент *CYP2C9* метаболізує більш активний S-енантіомер варфарину, тоді як *VKORC1* є цільовим білком для варфарину. Зокрема, варфарин інгібує *VKORC1*, таким чином запобігаючи відновленню вітаміну К до вітаміну КН₂, необхідного кофактора для карбоксилювання та активації факторів згортання крові. Ген *CYP4F2*, що відповідає за метаболізм вітаміну К, характеризується меншим, але значущим, впливом на дозування варфарину й часто зустрічається в європейських та азійських популяціях [14].

Ген *CYP2C9* є високоваріабельним, має щонайменше 61 алель. Алелі, про які найчастіше повідомляють, поділяються на функціональні групи таким чином: нормальна функція (*1), знижена функція (*2, *5, *8, *11), відсутність функції (*3, *6, *13) [16]. Більшість алелів *CYP2C9*, що впливають на дозування варфарину, є несинонімічними одонуклеотидними варіантами, які виникають в екзонних ділянках гена. В осіб з цими варіантами гена виявляють зниження активності ферменту та, як наслідок, зниження потреби у варфарині, порівняно зі стандартною дозою. Винятком є алель *6 (rs9332131), наявність якого призводить до видалення одного нуклеотиду зі зсувом рамки зчитування та втратою функції. Алелі *2 і *3 є найбільш поширеними дисфункціональними алелями в європейців та зустрічаються з меншою частотою в афроамериканців; алель *3 є домінуючим для азійців.



Варіанти *5, *6, *8, *11 зустрічаються переважно в африканських популяціях [14].

Дослідження *in vitro* та *ex vivo* свідчать про те, що два найбільш детально вивчені варіанти *CYP2C9* – *2 (C430T, rs1799853) і *3 (A1075C, rs1057910) погіршують метаболізм S-варфарину на ~30-40% та ~80-90% відповідно. Порівняно з пацієнтами, які є гомозиготними за *CYP2C9**1, особи з *CYP2C9**2 або *3 мають більший ризик кровотечі під час терапії варфарином, потребують нижчих доз для досягнення цільових рівнів антикоагуляції та більше часу для досягнення стабільного міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) [16, 17]. *CYP2C9* індукується рифампіцином (табл. 2), що при застосуванні цього препарату призводить до збільшення кліренсу S-варфарину приблизно вдвічі [18]. Небезпечним є застосування таких інгібіторів *CYP2C9*, як сульфаметоксазол, флуконазол, вориконазол, метронідазол та аміодарон. Аміодарон становить ризик для пацієнтів, які приймають антикоагулянти, оскільки його часто призначають одночасно з варфарином. Лікарська взаємодія між аміодароном і варфарином пов'язана зі зниженням необхідної дози варфарину на 6–65% [19].

Кілька досліджень у незалежних популяціях показали важливість генетичної варіації *VKORC1*, і було визначено три найпоширеніших і добре вивчених алелі: 1639G>A (rs9923231, G3673A), 1173C>T (rs9934438, C6484T), 3730G>A (rs7294, G9041A) [20]. Поширений варіант 1639G>A значною мірою пов'язаний із чутливістю до варфарину та необхідністю зменшення дози, оскільки носії 1639AA потребують нижчих початкових доз

варфарину, ніж носії 1639GG. Варіант 1639G>A змінює сайт зв'язування фактора транскрипції *VKORC1*, що призводить до зниження експресії білка [17]. Частота цього алеля варіює серед різних етнічних груп; це основний алель (приблизно 90%) в азіатських популяціях, а також досить поширений серед європеоїдів з частотою алелів 40%, що пояснює потребу в коригуванні дози варфарину, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту [21].

1173C>T – це однонуклеотидний варіант, який був першим описаним алелем, пов'язаним з фенотипом низької дози варфарину. Наразі біологічне значення цього варіанта невідоме, оскільки він знаходиться в інtronі 1 та не впливає на процесинг мРНК [22]. І хоча в деяких дослідженнях 1173C>T вважається функціонально інертним, він все ще дуже часто використовується як маркер для 1639G>A та гаплотипів, що містять цей варіант гена *VKORC1*, оскільки вони успадковуються зчеплено [20]. Раніше варіант 3730G>A також оцінювали щодо взаємозв'язку з дозуванням варфарину. Алель 3730G>A пов'язували з потребою у значно вищих дозах антикоагулянту. Однак з часом цей алель втратив своє значення [23].

У 2007 році FDA внесло доповнення в інструкцію до варфарину, заявивши, що генотипування *CYP2C9* і *VKORC1* може бути корисним для визначення оптимальної початкової дози варфарину, а у 2010 році інструкцію було доповнено таблицею (табл. 3), що описує рекомендації щодо початкових діапазонів дозування для пацієнтів з різними комбінаціями генотипів *CYP2C9* та *VKORC1* [17].

Таблиця 3

Рекомендовані добові дози варфарину (мг/добу) для досягнення терапевтичного МНВ на основі генотипу *CYP2C9* та *VKORC1* з використанням інструкції до варфарину, схваленої FDA

<i>VKORC1</i> (1639G>A)	<i>CYP2C9</i> *1/*2	<i>CYP2C9</i> *1/*2	<i>CYP2C9</i> *1/*3	<i>CYP2C9</i> *2/*2	<i>CYP2C9</i> *2/*3	<i>CYP2C9</i> *3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2	0,5-2
AA	3-4	3-4	0,5-2	0,5-2	0,5-2	0,5-2

За наявності доступу до інтернет-ресурсів є ще один ефективний спосіб оцінити очікувану терапевтичну дозу варфарину – це використати алгоритм, доступний на сайті <http://www.warfarindosing.org>. Цей алгоритм

безкоштовний та доступний для некомерційного використання в Україні. За його допомогою можна почати терапію варфарином шляхом оцінки терапевтичної дози для пацієнтів, які вперше отримують варфарин. Окрім результатів

генетичного тестування декількох генів (*VKORC1*, *CYP4F2*, *GGCX*, *CYP2C9*), в алгоритмі враховуються вік, стать, антропометричні показники, етнічна приналежність, наявність шкідливих звичок, хвороби печінки, показання для терапії варфарином, початкове та цільове значення МНВ, прийом інших ЛЗ (аміодарон, статини, азоли, сульфаметоксазол, триметоприм, ко-тримоксазол). При застосуванні алгоритму для кожного пацієнта вираховуються мінімальна навантажувальна та терапевтична дози.

Українська дослідниця Малярчук І.В. вивчала міжгенну взаємодію та роль комбінацій варіантів генів у підборі оптимального режиму застосування варфарину. У дослідження було включено 155 пацієнтів, які перенесли операцію протезування клапанів серця, з них 105 чоловіків та 50 жінок. Підбір дози здійснювався до досягнення цільових значень МНВ [24].

Було доведено додатковий вплив варіантів генів *PAI-1* 5G4G (rs1799889) та *FGB* C148T (rs1800787) на стан системи гемостазу при проведенні терапії варфарином та обґрунтовано необхідність визначення цих маркерів для персоналізованого підходу до режиму дозування варфарину [24]. Фібриноген є ключовим білком у процесі коагуляції. Варіант гена фібриногену *FGB* C148T характеризується заміною цитозину на тимін у промоторній зоні [25, 26]. Заміна C148T підвищує рівень експресії гена та призводить до збільшення рівня фібриногену в плазмі крові [27]. У пацієнтів з *FGB* 148TT рівень фібриногену в плазмі був значно вищим, ніж у пацієнтів із CC і CT [28].

PAI-1 є одним з основних компонентів фібринолітичної системи крові. Варіант інсерції/делеції 4G/5G у промоторній ділянці гена *PAI-1* пов'язаний із кількістю залишків гуанозину: може бути чотири (4G) або п'ять (5G). Аallel 4G може зв'язуватися з активатором транскрипції, посилюючи транскрипцію мРНК і підвищуючи рівень *PAI-1*. І навпаки, аallel 5G може зв'язуватися з репресорами, знижуючи транскрипцію мРНК і рівень *PAI-1*. Гомозиготний генотип 4G/4G асоціюється з підвищенням рівня *PAI-1*, що призводить до стану низького фібринолізу та підвищує ризик венозної тромбоемболії [29, 30].

У результаті ретроспективного аналізу динаміки МНВ та змін доз в осіб з різними генотипами Малярчук І.В. було розроблено алгоритм, що передбачає проведення молекулярно-генетичного дослідження варіантів генів *CYP2C9*, *VKORC1*, *PAI-1* та *FGB* перед проведенням терапії варфарином. Згідно з цим алгоритмом, особам з комбінацією певних генотипів *CYP2C9* і *VKORC1*

пропонується відповідна стартова доза препарату та терміни визначення першого контрольного МНВ. Надалі, залежно від значення МНВ та статусу генів *PAI-1* та *FGB*, відбувається коригування дози (за необхідності). При досягненні цільового рівня МНВ призначається відповідний діапазон підтримуючої дози. Також зазначена загальна тривалість періоду підбору дози варфарину. Наприклад, у пацієнтів з комбінацією генотипів *1*2/*1*1/1639AA (*CYP2C9**2, *CYP2C9**3, *VKORC1*) емпірично підібрана доза виявилась менше рекомендованих 3-4 мг/добу та становила 1,25 мг/добу та 2,5 мг/добу. У жодного з цих хворих не було виявлено гомозиготного генотипу за одонуклеотидною заміною досліджуваних генів гемостазу. Крім того, не були зафіксовані епізоди надмірної гіпокоагуляції крові протягом періоду підбору дози варфарину ні в одного пацієнта. Відсутність у цих осіб алелів 4G *PAI-1* та 148T *FGB*, асоційованих з гіперкоагуляцією крові, може бути причиною того, що хворі потребували менших доз варфарину для підтримання значень цільового рівня коагуляції крові [24].

Окремі автори для вибору оптимальної дози варфарину досліджували також варіант гена *CYP4F2* V433M (rs2108622). *CYP4F2* V433M є значущим генетичним фактором, що сприяє індивідуальним відмінностям у потребі в дозі варфарину в межах етнічних популяцій [31]. *CYP4F2* може каталізувати гідроксилювання вітаміну K1 (VK1), що відбувається, коли вітамін K1 у надлишку. Кількість активного VK1 має важливе значення для стимуляції факторів згортання крові та дозування варфарину. Наявність мутантного варіанта *CYP4F2* 433M призводить до зниження окиснення вітаміну K1. Особи, гомозиготні та гетерозиготні за цим алелем, потребують вищої дози варфарину для досягнення терапевтичного ефекту [32, 33]. Незважаючи на низький ефект (зміна потреби в дозі препарату близько 10%), *CYP4F2* на цей час вважається третім найвпливовішим генетичним локусом, що рекомендується враховувати при підборі підтримуючої дози варфарину [34].

Апіксабан

Апіксабан – це новітній селективний пероральний прямиий інгібітор фактора Ха, що широко використовується для лікування та профілактики інсульту при неклапанній фібриляції передсердь, тромбозу глибоких вен й емболії легеневої артерії. Препарат характеризується швидким початком дії і середнім періодом напіввиведення, метаболізується переважно нирками, печінкою і кишечником. Виведення відбувається нирками на 25% та через гепатобіліарну систему на 75%, що відрізняє

цей препарат від іншого антикоагулянту – ривароксабану (66% ниркової екскреції) [35].

Апіксабан переважно метаболізується за допомогою ізоферментів цитохрому P450, головним чином CYP3A4 і поліморфного CYP3A5 (~20%) [36]. Проте мінімальні концентрації апіксабану були значно вищими в пацієнтів з генотипом CYP3A5 *1/*3 або *3/*3 порівняно з генотипом CYP3A5 *1/*1. Варіант гена CYP3A5 *3 і функція нирок є значущими предикторами фармакокінетики апіксабану, що може бути застосовано в клінічній практиці для індивідуального прогнозування особливостей фармакотерапії апіксабаном та запобігання ризику виникнення побічних реакцій [37].

Крім того, апіксабан є субстратом для Р-глікопротеїну (Р-gp, MDR1, ABCB1) [36]. Р-gp – це транспортний білок, що використовує енергію гідролізу аденозинтрифосфату (АТФ) для переносу субстратів крізь мембрану. Багато з його субстратів є ліками, тому він відомий як білок множинної лікарської стійкості [38]. Ген *MDR1* (*ABCB1*), що кодує Р-gp, є високополіморфним. Алейні варіанти гена *ABCB1* змінюють функцію та/або експресію Р-gp, що призводить до змін ефективності ЛЗ і побічних явищ [39]. Алей *MDR1* rs4148738 суттєво пов'язаний з мінливістю пікових рівнів апіксабану. Зокрема, генотип AA rs4148738 мав вищі пікові рівні апіксабану порівняно з носіями варіанта G (зниження відбувається на 26% у гетерозигот і на 32% у гомозигот). Оскільки апіксабан є субстратом для Р-gp та CYP3A4, тому слід бути обережними при одночасному застосуванні сильних індукторів та інгібіторів компонентів обох метаболічних шляхів (табл. 2). Сильні індуктори CYP3A4 та Р-gp, такі як рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн та фенобарбітал, можуть знижувати рівні апіксабану в плазмі крові та призводити до зниження його терапевтичного ефекту. І навпаки, сильні інгібітори CYP3A4 і Р-gp, такі як кетоназол, ітраконазол, вориконазол, посаконазол та ритонавір, можуть призвести до підвищення рівня апіксабану та ризику виникнення кровотечі. Помірні інгібітори CYP3A4 та Р-gp, такі як еритроміцин та кларитроміцин, можна призначати одночасно з апіксабаном, оскільки їх клінічний вплив чітко не визначено [7].

Ривароксабан

Ривароксабан – це прямий пероральний антикоагулянт, що широко використовується для лікування венозної тромбоемболії в дорослих пацієнтів. Він схвалений для лікування тромбозу глибоких вен, емболії легеневої артерії та розширеної вторинної профілактики рецидиву

венозної тромбоемболії [40]. Ривароксабан діє як антикоагулянт шляхом інгібування фактора Ха, що виробляється за допомогою внутрішнього та зовнішнього шляхів згортання крові. Ривароксабан добре переноситься здоровими людьми, має швидкий початок дії та пропорційну дозі фармакодинаміку та фармакокінетику [41].

Ривароксабан метаболізується переважно ферментами CYP3A4 і MDR1. Серед варіантів гена *MDR1* вплив на метаболізм ривароксабану мають rs2032582 (C.2677G>T) і rs1045642 (C.3435C>T). Ці варіанти зчеплені й часто документуються як гаплотипи. Пацієнти, гомозиготні за гаплотипом (C.2677G>T; TT і C.3435C>T; TT), можуть мати вищі рівні препарату в плазмі крові, максимальну концентрацію та період напіввиведення, а тому підвищений ризик ускладнень кровотечі [42]. Виведення ривароксабану відбувається двома основними шляхами: печінкова трансформація CYP3A4/3A5 та ниркова секреція в незміненому вигляді. Відповідно, перед застосуванням інгібіторів Р-gp/CYP3A4 одночасно з ривароксабаном є доцільним проведення генетичного скринінгу варіантів гена *MDR1* [43]. Сильні індуктори CYP3A4, такі як рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал і фенітоїн, не слід призначати одночасно з ривароксабаном, оскільки вони призводять до послаблення фармакодинамічного ефекту. І навпаки, одночасне застосування ривароксабану із сильними інгібіторами CYP3A4 та Р-gp, такими як кетоназол, ітраконазол, вориконазол, посаконазол та ритонавір, може призвести до збільшення максимальної концентрації та збільшення ризику кровотечі. Для помірних інгібіторів CYP3A4 та Р-gp (еритроміцин та кларитроміцин) клінічний вплив чітко не визначено, тому їх можна застосовувати одночасно з ривароксабаном [44].

Клопідогрель

Клопідогрель є похідним тієнопіридину, який потребує біотрансформації в печінці для утворення активного метаболіту, що вибірково та необоротно пригнічує P2Y₁₂-рецептор і, таким чином, агрегацію тромбоцитів [45]. Мінливість відповіді на клопідогрель тісно пов'язана з ефективністю біологічного процесу, за допомогою якого він активується. Перед взаємодією з P2Y₁₂-рецептором на тромбоцитах клопідогрелю необхідна ферментативна біоактивація до активного тіолового метаболіту. Біоактивація клопідогрелю є двоетапним процесом, у якому основну роль відіграє система цитохрому P450, особливо ізофермент CYP2C19 [14].

Найбільш детально вивченими варіантами CYP2C19, що пов'язані зі зниженою активністю

ферменту, є *2 (rs4244285, 681G>A) і *3 (rs4986893, 636G>A). Обидва передбачають заміну гуаніну (G) на аденін (A). Варіант *2 знаходиться в екзоні 5, а варіант *3 є в екзоні 3. Обидва алелі призводять до утворення усеченого, нефункціонального та каталітично неактивного білка CYP2C19 [46]. Концентрація активного метаболіту клопідогрелю суттєво відрізняється між особами з *2 та *3, і найгірша реакція на клопідогрель спостерігалася в гомозигот CYP2C19*2 або носіїв поєданого генотипу CYP2C19*2/*3 [47]. Є й інші алелі, що також асоціюються із втратою функції CYP2C19 (*4, *5, *6, *7, *8), однак ці варіанти є рідкісними (<1% алельної частоти) і менш вивченими [46]. Ще один алель – *17 (rs12248560) визначається одонуклеотидною заміною 806C>T, яка викликає підвищення транскрипції CYP2C19 і призводить до зростання функції ферменту CYP2C19. Така підвищена транскрипційна активність CYP2C19 може сприяти швидкому метаболізму субстратів CYP2C19, що може призвести до посилення відповіді на антитромбоцитарну терапію клопідогрелем [48]. Пацієнти з генотипом ультрашвидкого метаболізму (*1/*17 і *17/*17) мали найвищий вплив активного метаболіту клопідогрелю та найбільше пригнічення тромбоцитів порівняно з пацієнтами з іншими генотипами [49]. При одночасному застосуванні клопідогрелю з такими потужними інгібіторами CYP2C19, як омепразол, езомепразол, циметидин, ранітидин і флуокситин, інгібування агрегації тромбоцитів, спричинене клопідогрелем, буде послаблене, особливо в носіїв варіантів гена CYP2C19 із втратою функції. Хоча клопідогрель є субстратом CYP2C19, але у високих концентраціях може бути й інгібітором CYP2C19. При проведенні досліджень у здорових добровольців було визначено, що інгібування CYP2C19 клопідогрелем відбувалося лише в осіб з генотипом CYP2C19*1/*1, а не з CYP2C19 *2/*2 або *2/*3, що вказує на ослаблене інгібування CYP2C19, коли активність ферменту порушена через варіації в гені.

CYP2C9 також задіяний в утворенні активного метаболіту клопідогрелю. У цьому напрямку найбільш детально вивчені два варіанти гена CYP2C9, що супроводжуються зниженою функцією ферменту – *2 (rs1799853) та *3 (rs1057910). Наявність цих варіантів була значуще пов'язана з низьким значенням максимальної концентрації в плазмі, меншим пригніченням агрегації тромбоцитів та поганим статусом відповіді порівняно з відсутністю перерахованих варіантів. Це свідчить про те, що порушення активності CYP2C9, через варіації в гені, може бути однією з причин

відсутності відповіді на клопідогрель. Оскільки протидіабетичні препарати сульфонілсечовини також є субстратом CYP2C9, їх одночасне застосування із клопідогрелем послабить інгібування тромбоцитів, спричинене препаратом [47].

CYP3A4 також бере участь у метаболізмі клопідогрелю в печінці, продукуючи 39,8% активних метаболітів під час другої стадії окиснення, зокрема при концентрації клопідогрелю >10 мкМ, що призводить до інгібування CYP2C19 самим клопідогрелем [47, 50]. Зниження активності CYP3A4, пов'язане з ожирінням, може сприяти високій реактивності тромбоцитів під час терапії клопідогрелем у пацієнтів із зайвою вагою. Одночасне застосування кетоконазолу (потужного неконкурентного інгібітора CYP3A) може призвести до 30% зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю й до зниження агрегації тромбоцитів. Подібні результати спостерігалися за наявності еритроміцину або тролеандоміцину. Як і очікувалося, наявність рифампіну (індуктора CYP3A4) може сприяти утворенню активного метаболіту клопідогрелю й посилювати його антитромбоцитарну активність. Підвищена активність CYP3A4, індукована звіробоем, пов'язана з посиленням антитромбоцитарного ефекту клопідогрелю в здорових добровольців і пацієнтів, у яких була низька відповідь тромбоцитів на клопідогрель. За результатами попередніх досліджень вважається, що клопідогрель має проміжну спорідненість до CYP3A4, але його метаболізм може надмірно інгібуватися іншими субстратами, що міцно зв'язуються з ензимом, такими як азолові протигрибкові засоби, деякі імунодепресанти та інгібітори ВІЛ-протеази [47]. Тому застосування інгібіторів CYP3A4 може мати клінічно значущі ефекти при терапії осіб з фенотипом зниженої активності CYP3A5 (наприклад, *3 rs776746), оскільки фермент CYP3A5 діє як «резервна система» при інгібуванні CYP3A4 [51].

Клопідогрель може пригнічувати агрегацію тромбоцитів, але його всмоктування в кишечнику регулюється P-gp. Таким чином, P-gp має важливий вплив на концентрацію клопідогрелю *in vivo* [52]. Найбільш досліджений варіант MDR1, що сприяє зміні активності P-gp, – це С3435Т (rs1045642). У пацієнтів з алелем С3435Т були знижені рівні експресії білка та мРНК P-gp у дванадцятипалій кишці та нирках [53]. Особи з генотипом С3435Т ТТ мають нижчі показники метаболізму клопідогрелю та пригнічення активності тромбоцитів і, таким чином, мають підвищений ризик тромбоемболічних подій [52]. Деякі субстрати/інгібітори P-gp (такі як омепразол,

циклоспорин, верапаміл, хінідин) підвищували швидкість поглинання клопідогрелю і, таким чином, біодоступність клопідогрелю та утворення активного метаболіту [47].

Кілька досліджень *in vitro* та *in vivo* показали, що CYP2B6 також бере участь в утворенні активного метаболіту клопідогрелю, проте відіграє другорядну роль [54]. Зміна активності CYP2B6, пов'язана з генетичним поліморфізмом, може не мати клінічного значення, оскільки описаний ефект не знайшов підтвердження в іншому дослідженні, виконаному на великій когорті пацієнтів [47].

Варто зазначити, що особливої уваги потребує також і сукупний аналіз генотипу пацієнта та відомих індукторів та інгібіторів компонентів метаболічного шляху антикоагулянтів та продуктів експресії генів, що беруть участь у їх метаболізмі. А подальші практичні дослідження доцільності застосування фармакогенетичних тестів для персоналізованих призначень пероральних антикоагулянтних препаратів сприятимуть розробці нових клінічних протоколів і розвитку безпечної медицини.

ВИСНОВКИ

1. Визначення варіантів генів як фармакогенетичних маркерів дозволяє прогнозувати індивідуальну реакцію пацієнтів на пероральні антикоагулянти, є перспективним шляхом до оптимального вибору препарату та його початкової дози, а у випадку застосування антикоагулянту непрямої дії скорочує час досягнення стабільного показника міжнародного нормалізованого відношення.

2. Персоналізовані призначення лікарських засобів на основі фармакогенетичних тестів

попереджають небажані побічні ефекти терапії як у вигляді гіпокоагуляції, так і гіперкоагуляції.

3. Фармакогенетичне дослідження окремих варіантів генів виконується один раз у житті і не потребує їх динамічного вивчення, як, наприклад, визначення міжнародного нормалізованого відношення. Тому результати фармакогенетичного дослідження бажано отримати й брати до уваги перед початком антикоагулянтної терапії, зафіксувати в медичній документації пацієнта та використовувати протягом усього життя.

4. Наш досвід показав високу ефективність молекулярно-генетичних досліджень в оптимізації підбору антикоагулянту та дози лікарського засобу. Подібні фармакогенетичні дослідження мають велике економічне значення, оскільки дозволяють розрахувати точну дозу антикоагулянту на початок лікування та запобігають додатковим витратам на усунення побічних явищ неадекватної антикоагулянтної терапії.

Внески авторів:

Бенціонова К.І. – дослідження, написання (початковий проект);

Росоха З.І. – методологія дослідження, концептуалізація, написання (рецензування та редагування);

Євсеєнкова О.Г. – дослідження, курація даних, написання (рецензування та редагування);

Горовенко Н.Г. – методологія дослідження, концептуалізація, написання (рецензування та редагування), управління проектом.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Iaccarino A, Frati G, Schirone L, Saade W, Iovine E, D'Abramo M, et al. Surgical embolectomy for acute massive pulmonary embolism: state of the art. *J Thorac Dis.* 2018 Aug;10(8):5154-61. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.07.87>
2. Barco S, Valerio L, Ageno W, Cohen AT, Goldhaber SZ, Hunt BJ, et al. Age-sex specific pulmonary embolism-related mortality in the USA and Canada, 2000-18: an analysis of the WHO Mortality Database and of the CDC Multiple Cause of Death database. *Lancet Respir Med.* 2021 Jan;9(1):33-42. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30417-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30417-3)
3. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 2019 Sep;181:77-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>
4. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-98S. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.08-0670>
5. Panibratyuk OA, Yakovleva OO. [Determination of genetic polymorphism CYP2C9 against the background of warfarin prescription in patients with coronary heart disease complicated by permanent form of atrial fibrillation]. *International Academy Journal Web of Scholar.* 2020;1(43):40-2. Ukrainian. doi: https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/31012020/6888
6. Kanuri SH, Kreutz RP. Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants. *J Pers Med.* 2019 Jan 17;9(1):7. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm9010007>

7. Thachil J. The newer direct oral anticoagulants: a practical guide. *Clin Med (Lond)*. 2014 Apr;14(2):165-75. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.14-2-165>
8. Tarasenko SO, Dubrov SO, Suslov GG, Maznichenko VA. [Anticoagulant and antiplatelet therapy over perioperative period]. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2021;1:65-77. Ukrainian. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(94\).2021.230618](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(94).2021.230618)
9. Meretskyi VM, Meretska IV. [Application of a new peroral anticoagulants in treatment and prophylaxis of thromboembolic complications]. *Klinichna khirurgiia*. 2019;86(6):73-6. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.06.73>
10. Burn J, Pirmohamed M. Direct oral anticoagulants versus warfarin: is new always better than the old? *Open Heart*. 2018 Feb 7;5(1):e000712. doi: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000712>
11. Gill K, Servati N, Flahive J, Fraielli K. Safety and Efficacy of Triple Therapy With Ticagrelor or Prasugrel Versus Clopidogrel After Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021 Nov;26(6):625-9. doi: <https://doi.org/10.1177/10742484211031436>
12. Akkaif MA, Daud NA, Sha'aban A, Ng ML, Abdul Kader MA, Noor DA, et al. The Role of Genetic Polymorphism and Other Factors on Clopidogrel Resistance (CR) in an Asian Population with Coronary Heart Disease (CHD). *Molecules*. 2021 Apr 1;26(7):1987. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26071987>
13. Drozda K, Pacanowski MA, Grimstein C, Zineh I. Pharmacogenetic Labeling of FDA-Approved Drugs: A Regulatory Retrospective. *JACC Basic Transl Sci*. 2018 Aug 28;3(4):545-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.06.001>
14. Johnson JA, Cavallari LH. Warfarin pharmacogenetics. *Trends Cardiovasc Med*. 2015 Jan;25(1):33-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.09.001>
15. Cîmpan PL, Chira RI, Mocan M, Anton FP, Farcaş AD. Oral Anticoagulant Therapy-When Art Meets Science. *J Clin Med*. 2019 Oct 21;8(10):1747. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8101747>
16. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Aug;108(2):191-200. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1830>
17. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Oct;90(4):625-9. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.185>
18. Fekete F, Mangó K, Déri M, Incze E, Minus A, Monostory K. Impact of genetic and non-genetic factors on hepatic CYP2C9 expression and activity in Hungarian subjects. *Sci Rep*. 2021 Aug 24;11(1):17081. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96590-3>
19. Sangkuhl K, Claudio-Campos K, Cavallari LH, Agundez JA, Whirl-Carrillo M, Duconge J, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C9. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Sep;110(3):662-76. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.2333>
20. Owen RP, Gong L, Sagreya H, Klein TE, Altman RB. VKORC1 pharmacogenomics summary. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Oct;20(10):642-4. doi: <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32833433b6>
21. Dong AN, Tan BH, Pan Y, Ong CE. Cytochrome P450 genotype-guided drug therapies: An update on current states. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018 Oct;45(10):991-1001. doi: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12978>
22. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*. 2005 Jan 15;105(2):645-9. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-06-2111>
23. Kocael A, Eronat AP, Tüzüner MB, Ekmekçi A, Orhan AL, İkizceli İ, et al. Interpretation of the effect of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 variants on warfarin dosing adjustment in Turkey. *Mol Biol Rep*. 2019 Apr;46(2):1825-33. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04634-9>
24. Maliarchuk IV, Horovenko NH, inventors; Institute of Genetic and Regenerative Medicine NAMS of Ukraine, patent holder. [The method of an individual approach to the warfarin dosage regimen during anticoagulant therapy]. Patent of Ukraine N u90521. 2014 May 26. Ukrainian.
25. Li D, Zhang X, Huang H, Zhang H. Association of β -fibrinogen polymorphisms and venous thromboembolism risk: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(48):e18204. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018204>
26. Canseco-Avila LM, Lopez-Roblero A, Serrano-Guzman E, Aguilar-Fuentes J, Jerjes-Sanchez C, Rojas-Martinez A, et al. Polymorphisms -455G/A and -148C/T and Fibrinogen Plasmatic Level as Risk Markers of Coronary Disease and Major Adverse Cardiovascular Events. *Dis Markers*. 2019 Jul 1;2019:5769514. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/5769514>
27. Tsybaliuk VI, Vasylieva IG, Kostyuk MR, Chopyk NG, Galanta OS, Tsiubko OI, et al. [Analysis of the association of FGB, MTHFR, MTR, MTRR gene polymorphic loci with the risk of developing ischemic and hemorrhagic strokes]. *Zaporozhye medical journal*. 2020;4(121):459-67. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208354>
28. Sun Y, Li Q, Liu W, Zhang B. Relationship between fibrinogen level and its regulatory gene with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Int Med Res*. 2020 Feb;48(2):300060520902578. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060520902578>
29. Potapov OO, Kmyta OP, Tsyndrenko OO, Khavro MP, Bereznyi TV, Karpeko IO. [Changes in the plasma level of plasminogen activator inhibitor-1 in patients with cranio-cerebral trauma depending on body weight and PAI-1 -675 4G/5G gene polymorphism]. *Zaporozhye medical journal*. 2019;1(112):44-8. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155802>
30. Zhang Q, Jin Y, Li X, Peng X, Peng N, Song J, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous

thromboembolism – a meta-analysis and systematic review. *Vasa*. 2020 Mar;49(2):141-6.

doi: <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000839>

31. Li J, Yang W, Xie Z, Yu K, Chen Y, Cui K. Impact of VKORC1, CYP4F2 and NQO1 gene variants on warfarin dose requirement in Han Chinese patients with catheter ablation for atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 May 18;18(1):96.

doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0837-x>

32. Dehkordi MF, Mafakher L, Samiee-Rad F, Rahmani B. Computational analysis of missense variant CYP4F2*3 (V433M) in association with human CYP4F2 dysfunction: A functional and structural impact. *Research Square*; 2022.

doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2154240/v1>

33. Naushad SM, Kutala VK, Hussain T, Alrokayan SA. Pharmacogenetic determinants of warfarin in the Indian population. *Pharmacol Rep*. 2021 Oct;73(5):1396-404.

doi: <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00297-1>

34. Danese E, Raimondi S, Montagnana M, Tagetti A, Langae T, Borgiani P, et al. Effect of CYP4F2, VKORC1, and CYP2C9 in Influencing Coumarin Dose: A Single-Patient Data Meta-Analysis in More Than 15,000 Individuals. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Jun;105(6):1477-91.

doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1323>

35. Deedwania P, Huang GW. An evidence-based review of apixaban and its potential in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Core Evid*. 2012;7:49-59. doi: <https://doi.org/10.2147/CE.S25637>

36. Huppertz A, Grond-Ginsbach C, Dumschat C, Foerster KI, Burhenne J, Weiss J, et al. Unexpected excessive apixaban exposure: case report of a patient with polymorphisms of multiple apixaban elimination pathways. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019 Aug 29;20(1):53.

doi: <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0331-9>

37. Ueshima S, Hira D, Kimura Y, Fujii R, Tomitsuka C, Yamane T, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jun;84(6):1301-12.

doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13561>

38. Martins E, Silva V, Lemos A, Palmeira A, Puthongking P, et al. Newly Synthesized Oxygenated Xanthones as Potential P-Glycoprotein Activators: In Vitro, Ex Vivo, and In Silico Studies. *Molecules*. 2019 Feb 15;24(4):707.

doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24040707>

39. Baba SM, Pandith AA, Shah ZA, Geelani SA, Mir MM, Bhat JR, et al. Impact of ABCB1 Gene (C3435T/A2677G) Polymorphic Sequence Variations on the Outcome of Patients with Chronic Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia in Kashmiri Population: A Case-Control Study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2021 Jan;37(1):21-9.

doi: <https://doi.org/10.1007/s12288-020-01289-6>

40. Cohen AT, Bauersachs R. Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trial programme. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019 Apr;30(3):85-95.

doi: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000800>

41. Vimalasvaran K, Dockrill SJ, Gorog DA. Role of rivaroxaban in the management of atrial fibrillation: insights from clinical practice. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 Jan 9;14:13-21.

doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S134394>

42. Ašić A, Marjanović D, Mirat J, Primorac D. Pharmacogenetics of novel oral anticoagulants: a review of identified gene variants & future perspectives. *Per Med*. 2018 May 1;15(3):209-21.

doi: <https://doi.org/10.2217/pme-2017-0092>

43. Sennesael AL, Panin N, Vancraeynest C, Pochet L, Spinewine A, Haufroid V, et al. Effect of ABCB1 genetic polymorphisms on the transport of rivaroxaban in HEK293 recombinant cell lines. *Sci Rep*. 2018 Jul 12;8(1):10514.

doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28622-4>

44. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012 Feb;26(1):27-32.

doi: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2011.00981.x>

45. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Nov;112(5):959-67.

doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.2526>

46. Brown SA, Pereira N. Pharmacogenomic Impact of CYP2C19 Variation on Clopidogrel Therapy in Precision Cardiovascular Medicine. *J Pers Med*. 2018 Jan 30;8(1):8.

doi: <https://doi.org/10.3390/jpm8010008>

47. Xie HG, Zou JJ, Hu ZY, Zhang JJ, Ye F, Chen SL. Individual variability in the disposition of and response to clopidogrel: pharmacogenomics and beyond. *Pharmacol Ther*. 2011 Mar;129(3):267-89.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.10.001>

48. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):512-8.

doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194>

49. Frère C, Cuisset T, Gaborit B, Alessi MC, Hulot JS. The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost*. 2009 Aug;7(8):1409-11.

doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03500.x>

50. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*. 2010 Jan;38(1):92-9.

doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.109.029132>

51. Park KW, Kang J, Park JJ, Yang HM, Lee HY, Kang HJ, et al. Amlodipine, clopidogrel and CYP3A5 genetic variability: effects on platelet reactivity and clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2012 Sep;98(18):1366-72.

doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-301892>

52. Chen F, Zhang J, Bian CX, Zhang J, Xin XB, Pan YY, et al. A Study on the Correlation Between MDR1 Polymorphism and Clopidogrel Resistance in Hui Patients Treated with Percutaneous Coronary Intervention. *Int J Gen Med*. 2021 Feb 25;14:665-71.

doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S293947>

53. Muderrisoglu A, Babaoglu E, Korkmaz ET, On-
gun MC, Karabulut E, Iskit AB, et al. Effects of Genetic
Polymorphisms of Drug Transporter ABCB1 (MDR1) and
Cytochrome P450 Enzymes CYP2A6, CYP2B6 on
Nicotine Addiction and Smoking Cessation. *Front Genet.*
2020 Nov 30;11:571997.
doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.571997>
54. Schilling U, Dingemans J, Ufer M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Approved and Investigational P2Y₁₂ Receptor Antagonists. *Clin Pharmacokinet.* 2020 May;59(5):545-66.
doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00864-4>
55. Jarrar YB, Lee SJ. Molecular functionality of CYP2C9 polymorphisms and their influence on drug therapy. *Drug Metabol Drug Interact.* 2014;29(4):211-20.
doi: <https://doi.org/10.1515/dmdi-2014-0001>
56. Asiimwe IG, Zhang EJ, Osanlou R, Krause A, Dillon C, Suarez-Kurtz G, et al. Genetic Factors Influencing Warfarin Dose in Black-African Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Jun;107(6):1420-33.
doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1755>
57. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Hachad H, Ji Y, Kalman LV, et al. Recommendations for Clinical Warfarin Genotyping Allele Selection: A Report of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2020 Jul;22(7):847-59.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.04.204>
58. Danese E, Montagnana M, Johnson JA, Rettie AE, Zambon CF, Lubitz SA, et al. Impact of the CYP4F2 p.V433M polymorphism on coumarin dose requirement: systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Dec;92(6):746-56.
doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.184>
59. Khan AR, Raza A, Firasat S, Abid A. CYP3A5 gene polymorphisms and their impact on dosage and trough concentration of tacrolimus among kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2020 Aug;20(4):553-62.
doi: <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0144-7>
60. Raymond J, Imbert L, Cousin T, Duflot T, Varin R, Wils J, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med.* 2021 Jan 11;11(1):37.
doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11010037>
61. Geers LM, Pozhidaev IV, Ivanova SA, Freidin MB, Schmidt AF, Cohen D, et al. Association between 8 P-glycoprotein (MDR1/ABCB1) gene polymorphisms and antipsychotic drug-induced hyperprolactinaemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Sep;86(9):1827-35.
doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.14288>
62. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Román M, Ochoa D, Jiang-Zheng C, Koller D, et al. Effect of ABCB1 C3435T Polymorphism on Pharmacokinetics of Antipsychotics and Antidepressants. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018 Oct;123(4):474-85.
doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13031>
63. Wedlund PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology.* 2000 Sep;61(3):174-83.
doi: <https://doi.org/10.1159/000028398>
64. Chen L, Prasad GV. CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: influence on tacrolimus treatment. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2018 Mar 7;11:23-33. doi: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S107710>
65. Zou X, Deng XL, Wang YM, Li JH, Liu L, Huang X, et al. Genetic polymorphisms of high platelet reactivity in Chinese patients with coronary heart disease under clopidogrel therapy. *Int J Clin Pharm.* 2020 Feb;42(1):158-66.
doi: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00953-w>
66. Suh JW, Koo BK, Zhang SY, Park KW, Cho JY, et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *CMAJ.* 2006 Jun 6;174(12):1715-22.
doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.060664>

Стаття надійшла до редакції
22.12.2022

