

Полиморфизм гена CYP2C9: клинико-фармакологические аспекты

СЫЧЕВ Д.А.^{1, 2}, ИГНАТЬЕВ И.В.¹, СТАСЯК Е.В.¹, БУЛЫТОВА Ю.М.²,
РАМЕНСКАЯ Г.В.¹, КУКЕС В.Г.^{1, 2}

¹ – Институт клинической фармакологии ФГУ "НЦ ЭСМП" Министерства здравоохранения и социального развития

² – Кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова

От 20 до 95% всех неблагоприятных фармакологических ответов на лекарственные средства (ЛС) обусловлены генетическими особенностями пациента. При этом наибольшее клиническое значение имеют полиморфизмы генов ферментов биотрансформации. Обзор посвящен влиянию полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику, фармакодинамику, эффективность и безопасность непрямых антикоагулянтов, антагонистов ангиотензиновых рецепторов, нестероидных противовоспалительных средств, пероральных гипогликемических средств.

Введение

Разработка методов, позволяющих индивидуализировать фармакотерапию, является одной из важнейших задач клинической фармакологии [1]. Это прежде всего связано с недостаточной эффективностью и безопасностью даже современных ЛС. Так, по данным разных авторов, у 10–40% пациентов применение ЛС оказывается неэффективным [1, 3, 26]. В то же время только в США ежегодно умирает около 100 тыс. чел. и более 2 млн госпитализируются по поводу нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [26]. Сейчас выявлено множество причин, которые могут лежать в основе межиндивидуальных различий фармакологического ответа: пол, возраст, функциональное состояние органов и систем (прежде всего, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови), характер течения заболевания и его этиология, сопутствующая терапия (в том числе и медикаментозная) и т.д. [1]. Однако генетические особенности являются причиной от 20 до 95% всех неблагоприятных ответов (неэффективность и/или НЛР) организма человека [3, 4, 5, 26]. Отличительной чертой генетических особенностей является их постоянство в течение всей жизни [5]. Их выявление у больных позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а значит, повысить эффективность и безопасность применения ЛС, так как идентификация соответствующего аллельного варианта, приводящего к изменениям фармакокинетики и (или) фармакодинамики у больного, требует коррекции терапии (доза, кратность введения, путь введения, замена ЛС и т.д.) [1, 4, 5]. Поэтому применение подобного подхода в клинической практике позволяет индивидуализировать фармакотерапию.

Все этапы фармакокинетики ЛС, такие, как всасывание, распределение, метаболизм (биотрансформация), выведение, находятся под контролем соответствующих генов [1]. Поэтому теоретически поли-

морфизм различных генов может влиять на все из вышеназванных фармакокинетических процессов. Однако, как показали исследования, проведенные в последнем десятилетии, наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм генов, контролирующих синтез и работу ферментов метаболизма ЛС, а также транспортных белков—переносчиков ЛС, участвующих в их всасывании и выведении [1, 2, 3].

Генетический полиморфизм характерен для генов, кодирующих ферменты как I фазы метаболизма (изоферменты цитохрома P-450, дигидропиримидин дегидрогеназа, бутирилхолинэстераза, параксоназа), так и II фазы метаболизма (N-ацетилтрансфераза, тиопурин S-метилтрансфераза, эпоксид гидролаза) [1]. Экспрессия различных аллельных вариантов может приводить к синтезу ферментов с измененной активностью, что, в свою очередь, может быть причиной изменения скорости метаболизма (замедление или ускорение) ЛС [1, 5].

Изофермент цитохрома P-450 2C9

Изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9) представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков и имеющий молекулярную массу 55 кДальтон. Ген, кодирующий CYP2C9, локализован на 10-й хромосоме (10q24.1-24.3). CYP2C9 выявляется в основном в печени, отсутствует в фетальной печени, начинает обнаруживаться в печени через 1 мес. после рождения, и его активность не меняется в течение всей жизни [1].

CYP2C9 является главным ферментом метаболизма многих нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ингибиторов ангиотензиновых рецепторов, пероральных гипогликемических ЛС (производных сульфонилмочевины), фенитоина, непрямых антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола), флувастатина и др. [1]. Следует отметить, что CYP2C9 имеет "стерео-

селективность" и метаболизирует в основном S-варфарин и S-аценокумарол, в то время как R-варфарин и R-аценокумарол метаболизируются другими изоферментами цитохрома P-450 (CYP1A2, CYP3A4) [1, 35].

Индукторами CYP2C9 являются рифампин, секобарбитал. Ингибирующим действием по отношению к CYP2C9 обладают все сульфаниламидные антибактериальные препараты, однако специфическим ингибитором CYP2C9 служит сульфафеназол [1, 35]. Есть данные, что экстракт эхинацеи (*Echinacea purpurea*) ингибирует CYP2C9 в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [14]. Гидролизированный экстракт сои благодаря содержащимся в нем изофлавонам ингибирует *in vitro* CYP2C9 [9]. Совместное применение ЛС-субстратов CYP2C9 с его ингибиторами приводит к угнетению метаболизма субстратов, следствием чего может быть возникновение НЛР субстратов CYP2C9, вплоть до интоксикации [1, 23]. Например, совместное применение варфарина (субстрат CYP2C9) с сульфаниламидными препаратами (ингибиторы CYP2C9) приводит к усилению антикоагулянтного эффекта варфарина [22]. Поэтому при сочетании варфарина с сульфаниламидами рекомендуется строгий контроль международного нормализованного отношения (МНО), по крайней мере, 1–2 раза в неделю [22].

Полиморфизм гена CYP2C9

CYP2C9 обладает генетическим полиморфизмом [26, 35]. Так уже давно было замечено, что при применении ЛС-субстратов у части пациентов ("медленные" метаболизаторы) снижен клиренс этих препаратов и, соответственно, у них чаще наблюдались НЛР [1, 3, 5]. У "медленных" метаболизаторов по CYP2C9 чаще отмечается гипогликемия при применении толбутамида и глипизиды, геморрагические осложнения при применении варфарина [1]. Генетический анализ показал, что "медленные" метаболизаторы являются носителями "медленных" аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 (таблица) [1, 5]. Недавно были найдены еще 2 "медленных" аллеля: CYP2C9*5 и CYP2C9*6 [8]. Вариант CYP2C9*2 представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 430 цитозинового нуклеотида на тиминный, что приводит к замене в аминокислотной последовательности CYP2C9 в положении 144 аргинина

на цистеин [1]. При этом образуется белок CYP2C9.2 со сниженной активностью. Вариант CYP2C9*3 представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 1075 аденинового нуклеотида на цитозинный, что приводит к замене в аминокислотной последовательности CYP2C9 в положении 359 изолейцина на лейцин. При этом образуется белок CYP2C9.3, также обладающий сниженной активностью [1]. Распространенность гомозигот по "медленным" аллелям гена CYP2C9 среди европейского населения 3–5% [12]. Общая частота CYP2C9*2 в различных популяциях колеблется в пределах 8–18%, частота CYP2C9*3 — 4–10% [12]. По нашим данным, среди больных постоянной формой мерцательной аритмии, которым показан прием непрямым антикоагулянтов, 2,5% являются гомозиготами CYP2C9*3/CYP2C9*3, а 22,5% — гетерозиготами CYP2C9*1/CYP2C9*3 [7]. Индивиды — "медленные" метаболизаторы по CYP2C9 — для снижения риска НЛР требуют назначения меньшей дозировки ЛС, метаболизирующихся CYP2C9, в особенности это относится к ЛС с узкой терапевтической широтой — пероральным гипогликемическим средствам (толбутамид, глипизид и др.) и непрямым антикоагулянтам (варфарин, аценокумарол) [1, 3, 5, 30, 32].

Значение полиморфизма гена CYP2C9 для индивидуализации терапии непрямыми антикоагулянтами

Мультицентровые контролируемые исследования последних лет доказали, что применение непрямым антикоагулянтов снижает риск тромбоэмболических осложнений у больных мерцательной аритмией, тромбофилиями, после протезирования клапанов и т.д. Поэтому эти препараты применяются в клинической практике все чаще. Однако непрямыми антикоагулянтами в 5–7% вызывают различные кровотечения вплоть до фатальных [26]. Есть данные, что одной из главных причин развития кровотечений является генетически детерминированное снижение скорости метаболизма этих препаратов CYP2C9 [26, 35].

За последние годы выполнен ряд исследований, посвященных изучению влияния носительства аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 на фармакокинетику, фармакодинамику, клиническую эффективность и

Таблица

Клинически значимые аллели CYP2C9

Аллель	Белок	Изменения в ДНК	Изменение аминокислотной последовательности	Активность фермента	
				<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
CYP2C9*1	CYP2C9.1	Нет	—	Норма	Норма
CYP2C9*2	CYP2C9.2	430C→T	Arg144Cys	—	Снижение активности
CYP2C9*3	CYP2C9.3	1075A→C	Ile359Leu	Снижение активности	Снижение активности
CYP2C9*5	CYP2C9.5	1080C→G	Asp360Glu	—	Снижение активности
CYP2C9*6	CYP2C9.6	818 del A	Сдвиг рамки считывания	—	Снижение активности

безопасность варфарина и аценокумарола [15, 17, 18, 24, 25, 27, 28, 31, 33]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* на здоровых добровольцах показано, что носительство аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* ассоциируется с более высокими концентрациями S-варфарина и S-аценокумарола, а также более низкими значениями их клиренса из-за замедления метаболизма этих препаратов [18]. При этом доказано, что риск кровотечений при применения варфарина и аценокумарола у носителей аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* возрастает в 2—4 раза [6, 18, 26].

Scordo с соавт. (2002 г.) показали, что 72% пациентов, которым была подобрана низкая доза варфарина (менее 26,25 мг/неделя), были носителями аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* [28]. Peyvandi с соавт. (2004 г.) показали, что у 65—66% больных, являющихся гомозиготами и гетерозиготами по аллелям *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, через 4 дня после начала применения варфарина значение МНО приближается к 3. В то же время лишь 33% гомозигот *CYP2C9*1/CYP2C9*1* через 4 дня терапии варфарином достигают уровня МНО, равного 3 [25]. Эти данные позволили разработать режим дозирования в зависимости от генотипа *CYP2C9* [15, 38].

Есть сведения о том, что особенно высок риск кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов у лиц пожилого возраста, несущих аллели *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* [17]. Также риск кровотечений при применении варфарина возрастает при сочетании носительства полиморфных аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* с носительством полиморфных аллелей генов II фактора свертывания (-402G→A) и VII фактора свертывания (-746T→C) [29]. Однако, по данным Dijk с соавт. (2004 г.), носительство аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* не является фактором риска взаимодействия непрямых антикоагулянтов и НПВС [11].

Значение полиморфизма гена *CYP2C9* для индивидуализации терапии ингибиторами ангиотензиновых рецепторов

Антагонисты ангиотензиновых рецепторов являются относительно новой группой препаратов, применяемых при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. *CYP2C9* принимает участие в метаболизме таких антагонистов ангиотензиновых рецепторов, как лозартан и ирбесартан. При этом, лозартан окисляется *CYP2C9* до активного метаболита E-3174, который и вызывает блокаду ангиотензиновых рецепторов в гладкой мускулатуре кровеносных сосудов, снижая АД [1, 31]. Однако ирбесартан сам является активным соединением и метаболизируется *CYP2C9* до неактивных метаболитов [1, 35].

В работе Yasar с соавт. (2002 г.) показано, что у гетерозиготных и гомозиготных носителей аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* после перорального приема лозартана максимальная концентрация E-3174 го-

раздо ниже, чем у лиц, не несущих данные аллели [37]. Кроме того, именно у гетерозиготных и гомозиготных носителей аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* количество E-3174 в моче, собранной в течение 8 ч после приема лозартана, оказалось гораздо ниже, чем у лиц, не несущих данные аллели [37]. Авторы делают вывод о том, что носительство аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* приводит к нарушению образования активного метаболита лозартана (E-3174) вследствие снижения активности *CYP2C9* [37]. Эти данные подтверждены Vabaoglu с соавт. [10]. Allabi с соавт. [4] показали, что и у носителей "новых" аллелей *CYP2C9*5* и *CYP2C9*6* был замедлен метаболизм лозартана [8]. Недостаток этих исследований заключался прежде всего в том, что в них участвовали здоровые добровольцы, поэтому авторам не удалось найти четкую связь между выявленными различиями в метаболизме лозартана и гипотензивным действием препарата. Клиническое значение влияния генетического полиморфизма *CYP2C9* на фармакокинетику и фармакодинамику лозартана может быть продемонстрировано только в исследовании с участием больных артериальной гипертензией. Пока таких исследований нет.

Иная ситуация с ирбесартаном. Hallberg с соавт. показали, что у больных артериальной гипертензией с генотипом *CYP2C9*1/CYP2C9*2* диастолическое АД снижалось на 14,4%, в то время как у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/CYP2C9*1* — только на 7,1. Авторы предполагают, что это объясняется замедленным метаболизмом ирбесартана у больных—носителей аллеля *CYP2C9*2*, что создает более высокие концентрации препарата в плазме крови [16]. Однако фармакокинетических исследований, подтверждающих это предположение, пока нет.

Значение полиморфизма гена *CYP2C9* для индивидуализации терапии флувастатином

Гиперлипидемия — один из важнейших факторов риска развития атеросклероза и связанных с ним осложнений (острый инфаркт миокарда, острые и транзиторные нарушения мозгового кровообращения и т.д.). Поэтому коррекция гиперлипидемии с помощью диеты и гиполипидемических ЛС, таких, как ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), является важнейшим компонентом первичной и вторичной профилактики перечисленных осложнений. Флувастатин — одно из таких ЛС, биотрансформация которого осуществляется *CYP2C9*.

Kirchheiner с соавт. [19] показали, что площадь под фармакокинетической кривой как активного (+)-3R,5S энантиомера флувастатина, так и неактивного (-)-3S,5R энантиомера была значительно выше у лиц с генотипом *CYP2C9*1/CYP2C9*3* и, особенно, с генотипом *CYP2C9*3/CYP2C9*3*. Однако не было различий в степени снижения общего холестерина у лиц с различным генотипом *CYP2C9*. Это может быть связано, с одной стороны, с корот-

ким сроком наблюдения (2 недели), а также с тем, что метаболиты флувастатина (5-гидроксифлувастатин и 6-гидроксифлувастатин) сохраняют свою активность. Однако авторы не исключают, что при длительном применении флувастатина генетический полиморфизм *CYP2C9* может влиять как на гипоплипидемическое действие препарата, так и на развитие его НЛР [19].

Значение полиморфизма гена *CYP2C9* для индивидуализации терапии нестероидными противовоспалительными средствами

НПВС являются наиболее часто применяемыми ЛС, поэтому НЛР при применении ЛС из этой группы наиболее распространены. Основным путем биотрансформации НПВС является окисление под действием *CYP2C9*.

Yasag с соавт. показали, что фармакокинетические параметры диклофенака и его метаболита 4-гидроксидиклофенака (площадь под фармакокинетической кривой, максимальная концентрация, период полувыведения), не различались у здоровых добровольцев с генотипами *CYP2C9*1/CYP2C9*1*, *CYP2C9*1/CYP2C9*2*, *CYP2C9*2/CYP2C9*2*, *CYP2C9*1/CYP2C9*3*, *CYP2C9*3/CYP2C9*3* и *CYP2C9*2/CYP2C9*3* [36]. В то же время Vianna-Jorge с соавт. показали, что максимальная концентрация и площадь под фармакокинетической кривой другого НПВС — теноксикама — достоверно выше у здоровых добровольцев с генотипами *CYP2C9*1/CYP2C9*2* и *CYP2C9*1/CYP2C9*3* по сравнению с лицами с генотипом *CYP2C9*1/CYP2C9*1* как при однократном приеме препарата, так и на фоне длительного его применения [34]. Garcia-Martin с соавт. также обнаружили снижение клиренса ибупрофена у здоровых добровольцев с генотипами *CYP2C9*1/CYP2C9*2* и *CYP2C9*1/CYP2C9*3* по сравнению с лицами с генотипом *CYP2C9*1/CYP2C9*1* [13]. Авторы предполагают, что подобные различия в фармакокинетике теноксикама и ибупрофена у лиц с генотипами *CYP2C9*1/CYP2C9*2* и *CYP2C9*1/CYP2C9*3* может быть причиной повышения риска НЛР этих ЛС у данной категории пациентов.

Значение полиморфизма гена *CYP2C9* для индивидуализации терапии пероральными гипогликемическими средствами

Пероральные гипогликемические ЛС широко применяются у больных сахарным диабетом 2 типа. Наиболее частой НЛР этой группы ЛС является гипогликемия.

Рядом авторов показано, что у здоровых добровольцев с генотипами *CYP2C9*1/CYP2C9*2* и *CYP2C9*1/CYP2C9*3* замедлен метаболизм толбутамида и натеглинида, что проявляется снижением

клиренса и увеличением площади под фармакокинетической кривой данных ЛС и приводит к повышению риска развития гипогликемии [20, 21].

Заключение

Индивидуализация фармакотерапии является важнейшей задачей клинической фармакологии. Внедрение в клиническую практику фармакогенетических исследований является реальной возможностью индивидуализировать фармакотерапию, что позволяет сделать ее более эффективной и безопасной [1].

Выявление "медленных" аллелей гена *CYP2C9* позволяет прогнозировать развитие кровотечений при применении варфарина: прогностическая ценность положительного результата составляет 16%, отрицательного — 97% [26]. Это дало основание для разработки индивидуальных режимов дозирования варфарина в зависимости от генотипа *CYP2C9*. Генотипирование *CYP2C9* уже применяется в США и Европе у больных перед назначением варфарина, что значительно повышает безопасность проводимой фармакотерапии и является экономически обоснованным. Ведется разработка индивидуального режима дозирования и для других непрямых антикоагулянтов (аценокумарола, фенпрокумона) в зависимости от генотипа *CYP2C9*.

Кроме того, на основании имеющихся данных в будущем генотипирование *CYP2C9* может использоваться у больных артериальной гипертензией для прогнозирования "резистентности" к терапии лозартаном и в то же время эффективности терапии ирбесартаном. Это позволит дифференцированно подойти к назначению антагонистов ангиотензиновых рецепторов этой категории пациентов в зависимости от генотипа *CYP2C9*.

Для уточнения клинического значения генотипирования *CYP2C9* для индивидуализации фармакотерапии другими ЛС, являющимися субстратами *CYP2C9* (флувастатин, НПВС, пероральных гипогликемических ЛС), необходимо провести больше клинических исследований.

Список литературы

1. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты — М.: Реафарм, 2004. — с. 18–27, с. 40–47.
2. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Генетика для врача. — М.: Медицина, 1990. — С. 176–187.
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. — М.: МИА, 2004. — 303 с.
4. Сореди И. Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики. — Будапешт: Изд. Академии наук Венгрии, 1984. — 248 с.
5. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика. Клиническая фармакология / Под ред. академика РАМН, проф. Кукеса В.Г. — М.: GEOTAP-MED, 2004.
6. Стасяк Е.В., Сычев Д.А., Кукес В.Г., Булытова Ю.М., Игнатьев И.В., Макарова Л.В. Случай выраженного геморрагического синдрома при применении варфарина у больной, являющейся гомозиготой по "медленному" аллелю гена *CYP2C9* // Материалы научно-практической конференции "Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы". — М., 2004. — С. 237–238.

7. Стасяк Е.В., Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Булытова Ю.М., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Частота полиморфного аллеля CYP2C9*3 у больных постоянной формой мерцательной аритмии, которым показан постоянный прием непрямых антикоагулянтов // *Материалы четвертой международной конференции "Клинические исследования лекарственных средств"*. — М., 2004. — С. 245–246.
8. Allabi A.C., Gala J.L., Horsmans Y., Babaoglu M.O., Bozkurt A., Heusterspreute M., Yasar U. Functional impact of CYP2C95, CYP2C96, CYP2C98, and CYP2C911 in vivo among black Africans // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Aug. — Vol. 76, №2. — P. 113–8.
9. Anderson G.D., Rosito G., Mohustys M.A., Elmer G.W. Drug interaction potential of soy extract and Panax ginseng // *J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Jun. — Vol. 43, №6. — P. 643–8.
10. Babaoglu M.O., Yasar U., Sandberg M., Eliasson E., Dahl M.L., Kayaalp S.O., Bozkurt A. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2004. — Jul. — Vol. 60, №5. — P. 337–42. Epub 2004 Jun 10.
11. Dijk K.N., Plat A.W., van Dijk A.A., Piersma-Wichers M., de Vries-Bots A.M., Slomp J., de Jong-van den Berg L.T., Brouwers J.R. Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype // *Thromb Haemost.* — 2004. — Jan. — Vol. 91, №1. — P. 95–101.
12. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmoller J., Frotschl R., Kopke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Aug. — Vol. 59, №4. — P. 303–12. Epub 2003 Jul 15.
13. Garcia-Martin, Martinez, Tabares, Friras, Agurindez. Inter-individual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 76. — P. 119–27.
14. Gorski C., Huang H.M., Pinto A., Hamman M.A., Hilligoss J.K., Zaheer N.A., Desa M.I., Miller M., Hall S.D. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 75. — P. 36–48.
15. Guruprasad P., Aithal, Christopher P., Day, Patrick J. L. Kesteven, Ann K., Daly. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications // *The Lancet.* — 1999, 9154. — P. 717–719.
16. Hallberg P., Karlsson J., Kurland L., Lind L., Kahan T., Malmqvist K., Ohman K.P., Nystrom F., Melhus H. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial // *J. Hypertens.* — 2002. — Oct. — Vol. 20, №10. — P. 2089–93.
17. Hermida J., Zarza J., Alberca I., Montes R., Lopez M.-L., Molina E. et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol // *Blood.* — 2002. — Vol. 99. — P. 4237–4239.
18. Kamali F., Khan T.I., King B.P., Frearson R., Kesteven P., Wood P., Daly A.K., Wynne H. Contribution of age, body size, and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Mar. — Vol. 75, №3. — P. 204–12.
19. Kirchheiner J., Kudlicz D., Meisel C., Bauer S., Meineke I., Roots I., Brockmoller J. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 74.
20. Kirchheiner J., Meineke I., Muller G., Bauer S., Rohde W., Meisel C., Roots I., Brockmoller J. Influence of CYP2C9 and CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of nateglinide in genotyped healthy volunteers // *Clin. Pharmacokinet.* — 2004. — Vol. 43, №4. — P. 267–78.
21. Lee, Pieper, Hinderliter, Blaisdell, Goldstein. Evaluation of cytochrome P4502C9 metabolic activity with tolbutamide in CYP2C9*1 heterozygotes // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 72. — P. 562–71.
22. Lumholtz B., Siersbaek-Nielsen K., Skovsted L. et al. Sulfamethizole-induced inhibition of diphenylhydantoin, tolbutamide, and warfarin metabolism // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1975. — Vol. 17. — P. 731–734.
23. *Metabolic Drug Interactions/editors* Levy R.H., Thummel K.E., Trager W.F., Hansten P.D., Eichelbaum M. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2000. — 793 p.
24. Morin S., Bodin L., Lorient M.A., Thijssen H.H., Robert A., Strabach S., Verstuyft C., Tregouet D.A., Dubert L., Laurent-Puig P., Funck-Brentano C., Jaillon P., Beaune P.H., Becquemont L. Pharmacogenetics of acenocoumarol pharmacodynamics // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — May. — Vol. 75, №5. — P. 403–14.
25. Peyvandi F., Spreafico M., Siboni S.M., Moia M., Mannucci P.M. CYP2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Mar. — Vol. 75, №3. — P. 198–203.
26. *Pharmacogenomics / edited by* Rothstein M.A. Wiley-liss. New Jersey, 2003. — 368 p.
27. Schalekamp T., van Geest-Daalderop J.H., de Vries-Goldschmeding H., Conemans J., Bernsen M.J.M., de Boer A. Acenocoumarol stabilization is delayed in CYP2C93 carriers // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — May. — Vol. 75, №5. — P. 394–402.
28. Scordo M.G., Pengo V., Spina E., Dahl M.L., Gusella M., Padrini R. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 72. — P. 702–710.
29. Shikata E., Ieiri I., Ishiguro S., Aono H., Inoue K., Koide T., Ohgi S., Otsubo R. Association of pharmacokinetic (CYP2C9) and pharmacodynamic (vitamin K-dependent protein-Factors II, VII, IX, and X, proteins S and C, and glutamyl carboxylase) gene variants with warfarin sensitivity // *Blood.* — 2003. — Vol. 9. — P. 30–43.
30. Shon J.H., Yoon Y.R., Kim K.A., Lim Y.C., Lee K.J., Park J.Y. et al. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genetic polymorphisms on the disposition of and blood glucose lowering response to tolbutamide in humans // *Pharmacogenetics.* — 2002. — Vol. 12. — P.111–9.
31. Takahashi H., Wilkinson G.R., Caraco Y., Muszkat M., Kim R.B., Kashima T., Kimura S., Echizen H. Population differences in S-warfarin metabolism between CYP2C9 genotype-matched Caucasian and Japanese patients // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Mar. — Vol. 73, №3. — P. 253–63.
32. Takahashi H., Wilkinson G.R., Padrini R., Echizen H. CYP2C9 and oral anticoagulation therapy with acenocoumarol and warfarin: Similarities yet differences // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — May. — Vol. 75, №5. — P. 376–80.
33. Thijssen H.H.W., Ritzen B. Acenocoumarol pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 74. — P. 317–26.
34. Vianna-Jorge R., Perini J.A., Rondinelli E., Suarez-Kurtz G. CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Jul. — Vol. 76, №1. — P. 18–26.
35. *Woolf T.F. Handbook of drug metabolism.* — 1999. — P. 153–169.
36. Yasar U., Eliasson E., Forslund-Bergengren C., Tybring G., Gadd M., Sjoqvist F., Dahl M.L. The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac in vivo and in vitro // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2001. — Dec. — Vol. 57, №10. — P. 729–35.
37. Yasar U., Forslund-Bergengren C., Tybring G., Dorado P., Larena A., Sjoqvist F., Eliasson E., Dahl M.L. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 71. — P. 89–98.
38. You J.H., Chan F.W., Wong R.S., Cheng G. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy — a decision analysis // *Thromb Haemost.* — 2004. — Sep. — Vol. 92, №3. — P. 590–7.

POLIMORFISM OF GENE CYP2C9: CLINICO-PHARMACOLOGICAL ASPECTS

SYCHEV D.A., IGNATEV I.V., STASYAK E.V., BULITOVA Y.M., RAMENSKAYA G.V., KUKES V.G.

From 20 up to 95 % of all adverse pharmacological answers on medicinal means are caused by genetic features of the patient. Thus the greatest clinical value have genetic polymorphism of enzyme biotransformation. The review is devoted to influence of polymorphism of CYP2C9 gene on pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficiency and safety of indirect anticoagulants, angiotensin receptor antagonists, nonsteroid anti-inflammatory drugs, hypoglycemic drugs.