

ОЦІНКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ КРОВОТОЧИВОСТІ ПІД ЧАС ТЕРАПІЇ ВАРФАРИНОМ ПРИ ШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ, УСКЛАДНЕНІЙ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

Вступ. Антикоагулянтна терапія вкрай потрібна хворим з фібриляцією передсердь. Кожен із препаратів має свої особливості, в тому числі варфарин. Це препарат з вузьким терапевтичним вікном і чутливістю до впливу різних факторів на його фармакокінетику та фармакодинаміку.

Мета дослідження – проаналізувати вплив модифікуючих факторів на ефективність лікування за даними літератури, зокрема, особливостей харчування, способу життя і дотримання релігійних канонів (посту), шкідливих звичок, лікарської взаємодії, щоб мінімізувати їх вплив на результати дослідження та оцінити вплив постійних чинників (віку, статі, генетичної мутації CYP2C9, супутньої патології, кровотеч в анамнезі) на ефективність і безпеку варфарину.

Методи дослідження. У дослідження було включено 100 пацієнтів, яким проведено загальноклінічні, інструментальні обстеження, фармакогенетичні дослідження: ідентифікацію поліморфних алелів Arg144Cys гена CYP2C9*2 та Ile359Leu гена CYP2C9*3 виконано методом полімеразної ланцюгової реакції. Саме ці варіанти асоційовані з більшим ризиком виникнення кровотеч. Статистична обробка передбачала: оцінку відповідності розподілу генотипів очікуваним значенням за рівновагою Харді – Вайнберга; визначення міжгрупової достовірної різниці кількісних величин – розраховано за T-test for independent samples by groups і % – за критерієм χ^2 .

Результати й обговорення. Серед усіх вищеперерахованих немодифікованих факторів найпотужніший вплив мав варіант індивідуальної фармакогенетики. З високою достовірністю встановлено залежність геморагічних ускладнень від наявності змінених (мутантних) алелів ензимів детоксикації CYP2C9. Усього протягом дослідження геморагічні ускладнення мали 34 пацієнти, 8 з яких – двічі, один – тричі. Було ідентифіковано 30 пацієнтів з наявністю будь-якої мутації. Серед носіїв мутантного алеля кровотечу мали 24 пацієнти (70,6 %) проти 6 осіб (9,1 %) без мутації ($p < 0,0001$). У гетерозигот (С/Т) обох видів мутації геморагічні ускладнення розвинулися в 14 осіб (41,2 %) проти 6 (9,1 %) ($p < 0,0001$). У гомозигот (Т/Т) обох видів мутації кровотечі спостерігали в 11 пацієнтів (32,4 %) проти 0 (0) у групі осіб з незміненими алелями ($p < 0,0001$); оскільки обидва алелі мають заміщення амінокислот, сповільнюється метаболізм лікарських засобів, залежних від CYP2C9, в нашому випадку – варфарину, що призводить до зростання його концентрації у крові та ризику виникнення кровотеч.

Висновок. Дослідження і впровадження індивідуального генетичного паспорта пацієнта може бути перспективним напрямком для забезпечення ефективності та безпеки застосування варфарину.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: варфарин; антикоагулянтна терапія; фібриляція передсердь; ішемічна хвороба серця; кровотечі; генетика.

ВСТУП. Фармакотерапія варфарином продовжує викликати інтерес дослідників завдяки тому, що це антикоагулянт, який часто призначають. З іншого боку, зацікавленість зумовлена неоднозначними особливостями даного препарату з позиції клінічної фармакології: багатфакторним впливом різних чинників на його фармакокінетику і фармакодинаміку. Серед них – дискусійні впливи індивідуальної фармакогенетики засобу, яка забезпечує мінливу ефективність та безпеку варфарину. За механізмом дії він блокує синтез вітамін К-залежних факто-

рів згортання крові, зокрема протромбіну тромбіну (фактора II), проконвертину (фактора VII), фактора Крістмаса (IX) і фактора Стюарта – Прауера (X). Антикоагулянтний вплив препарату починає проявлятися через 32–72 год і стає максимальним на 5–7-му доби приймання. Після його відміни вікасолозалежні фактори відновлюють свою активність близько 5 діб. В організмі варфарин міститься як суміш R (правообертального) та S (лівообертального) ізомерів, які метаболізуються в печінці різними ензимами цитохрому P450: для S-форми ключовим є ензим CYP2C9, а для R-форми – CYP1A2 та CYP3A4.

© О. А. Панібратюк, О. О. Яковлева, 2022.

Лівообертальний ізомер потужніший за антикоагулянтною дією у 2–5 разів, а правообертальний має майже вдвічі довший період напіввиведення ($T_{1/2}$) і становить 37–89 год [1].

Мають значення фармакогенетичні особливості будови ензиму CYP2C9. За наявності поліморфних алелів CYP2C9*2 та CYP2C9*3 (де відбулось певне заміщення амінокислот) сповільнюється метаболізм лікарських засобів, а в разі застосування варфарину збільшується і ризик виникнення кровотеч через вузьке терапевтичне вікно цього препарату.

Важливим аспектом є приймання пацієнтом інших лікарських засобів для фармакотерапії коморбідної патології. Так, підвищують концентрацію варфарину в крові такі препарати: дигоксин, пропafenон, омепразол, нестероїдні протизапальні засоби, макролідні антибіотики (klarитроміцин, азитроміцин), фторхінолони (ципрофлоксацин, норфлоксацин), протигрибкові ліки, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та ін. Не всі механізми взаємодії вивчено на даний час, але більшість можна пояснити або конкуренцією на рівні метаболізму в печінці з ензимами детоксикації, або дією препаратів – інгібіторів цитохрому, або взаємодією на рівні білка-транспортера – глікопротеїну Р. При взаємодії з інгібіторами цього білка (наприклад, аміодароном, карведилолом, верапамілом, аторвастатином, спіронолактоном) сповільнюється виведення варфарину, його концентрація у крові зростає. Навпаки, при взаємодії з індукторами глікопротеїну Р (наприклад, дексаметазоном) чи індукторами CYP3A4 (карбамазепіном, барбітуратами) пришвидшується метаболізм варфарину, його антикоагулянтна дія послаблюється [2, 3].

Наступним важливим чинником є взаємодія з продуктами харчування, що може відбуватись як у сторону збільшення токсичності препарату, так і в бік зменшення його ефективності. Знижу-

ють ефективність варфарину переважно продукти, які містять у своєму складі велику кількість вітаміну К або активують ензими мікросомальної системи печінки (наприклад, соя), чим прискорюють біотрансформацію цього лікарського засобу [4]. Значимим є і те, що сою часто використовують у виробництві ковбасних виробів, молочних продуктів (сиру тофу, основи для маргарину, масла, молока, кефіру, йогуртів), борошняних виробів, зокрема локшини. Тому, споживаючи такі продукти, варто проглядати їх склад, зазначений на упаковці. Враховуючи літературні джерела, ми узагальнили вплив їжі в таблиці 1 [4–9].

Вплив дієти і дотримання релігійних канонів (посту, зокрема рамадану) теж цікавили ряд дослідників [10]. Вони зазначають, що під час голодування знижується кількість пацієнтів, які досягають терапевтичного міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), відповідно, збільшується ризик недостатнього контролю антикоагулянту. В дослідженнях акцентується увага на необхідності ретельнішого контролю МНВ у період виходу з посту, особливо для людей похилого віку, оскільки в цій групі зростає імовірність виникнення кровотеч [10].

Спосіб життя також може викликати складні проблеми з дозуванням варфарину, наприклад, вплив куріння або його припинення. Нікотин індукує систему цитохрому – CYP1A2 (що метаболізує R-енантіомер варфарину), тобто на тлі куріння доза варфарину потребує збільшення, а при відмові від нього виникає ризик розвитку кровотеч [11].

Існує вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань серед курців порівняно з тими, хто ніколи не курил [12].

Активне куріння асоційоване з підвищеним ризиком виникнення тромбозу. В когортних дослідженнях, проведених у Південній Кореї, відмова від куріння після діагностики фібриляції

Таблиця 1 – Перелік продуктів, що впливають на ефективність варфарину

Продукти, які послаблюють дію варфарину	Продукти, які посилюють дію варфарину
Яловича печінка	Сік журавлини
Капуста (всі види)	Сік грейпфрута
Зелена цибуля	Сік граната
Огірки	Чорна шовковиця
Петрушка	Дикий виноград
Салат	Плід манго
Кріп	Плід папаї
Шпинат	Сік яблука
Спаржа	Сік томата
Бобові	Часник
Соя	Лайм
Горіхи (найбільше – грецькі)	Помело
Чорнослив	Компоненти червоного виноградного вина,
Кабачки	зокрема транс-ресвератрол і галова кислота

передсердь була пов'язана зі зниженням ризику ішемічного інсульту і смерті від усіх причин. У пацієнтів, які не курили, ризик розвитку цереброваскулярних ускладнень був на 30 % меншим, ніж у курців [13, 14]. Водночас у поодиноких дослідженнях описано і підвищення ризику виникнення кровотеч у пацієнтів, які курили [15]. Статус куріння тривалістю від 2 років як подвійний критерій, включений до шкали SAME-TT2R2, оцінюють у ролі предиктора недостатнього контролю (МНВ) у пацієнтів з фібриляцією передсердь, які отримують антагоністи вітаміну К [16].

Малі регулярні дози алкоголю, теж як стимулятори цитохрому, мають аналогічний вплив, тобто підвищується активність печінкової системи метаболізму, що призводить до прискорення біотрансформації лікарських засобів. Поодиноким вживання надмірної кількості алкоголю пригнічує активність ензимів мітосомальної системи зі зростанням ризику проявів токсичності ліків [11].

Мета дослідження – проаналізувати вплив модифікуючих факторів на ефективність лікування за даними літератури, зокрема, особливостей харчування, способу життя і дотримання релігійних канонів (посту), шкідливих звичок, лікарської взаємодії, щоб мінімізувати їх вплив на результати дослідження та оцінити вплив постійних чинників (віку, статі, генетичної мутації CYP2C9, супутньої патології, кровотеч в анамнезі) на ефективність і безпеку варфарину.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідженні брали участь 100 пацієнтів із персистувальною (за умови потреби постійного приймання антикоагулянтів) та постійною формами фібриляції передсердь у віковому діапазоні 39–88 років. Усі хворі проходили обстеження на базі комунального неприбуткового підприємства “Вінницький центр серцево-судинної патології”, їм було виконано лабораторні обстеження: розгорнутий аналіз крові; загальний аналіз сечі; біохімічне дослідження крові, зокрема, печінкові проби, ниркові проби, ліпідограма, визначення вмісту цукру в крові, коагулограма, МНВ – у динаміці з постійним, щомісячним контролем. Використано інструментальні методи, такі, як: електрокардіографія, холтеровське монітування електрокардіограми, ультразвукове дослідження серця.

Не включали у дослідження пацієнтів з будь-якою тяжкою соматичною патологією (онкологічними захворюваннями, гіпопротеїнемією, туберкульозом, васкулітом, гепатитом, цирозом печінки, портальною гіпертензією, тромбоцитопенією, патологією нирок – при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <35 мл/хв/1,73 м²,

наявності механічних клапанів серця; вираженим або тяжким мітральним стенозом, серцевою недостатністю II-Б, III стадій, діагностованим цукровим діабетом на момент дослідження); виключали хворих, які приймали ліки, з додатковою взаємодією на рівні CYP2C9, CYP3A4 чи глікопротеїну P.

Фармакогенетичне дослідження з метою оцінки поширеності та поліморфізму генів CYP2C9 виконували на базі навчально-наукової клініко-діагностичної лабораторії полімеразно-ланцюгової реакції Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (свідоцтво про атестацію № 051/15 від 02.03.2015 р.). Ідентифікацію поліморфних алелів Arg144Cys гена CYP2C9*2 та Ile359Leu гена CYP2C9*3 проводили методом полімеразно-ланцюгової реакції. Для виділення ДНК використовували реактиви Gene Jet Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (“Thermo Scientific”, США). З метою ідентифікації поліморфних алелів застосовували ампліфікацію відповідної ділянки гена методом алелеспецифічної полімеразно-ланцюгової реакції (паралельно проводили дві реакції ампліфікації – з двома парами алелеспецифічних праймерів для кожного гена) в режимі реального часу з використанням комплекту реагентів за методикою SNP-експрес-РВ (“Литех”, РФ). Ампліфікацію виконували на приладі “iCycler IQ5” (“BioRad”, США), режим ампліфікації: 93 °C, 1 хв; 35 циклів: 93 °C, 10 с; 64 °C, 10 с, 72 °C, 20 с.

Обробку отриманих даних проводили за допомогою програм STATISTICA 12.0 StatSoft (trial), STATISTICA 6.1 for Windows (licensed № BXXR901E245722FA, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine). Оцінювали відповідність розподілу генотипів очікуваним значенням за рівновагою Харді – Вайнберга. Міжгрупову достовірну різницю кількісних величин розраховано за T-test for independent samples by groups і % – за критерієм χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Ми аналізували залежність розвитку геморагічних ускладнень від різних чинників, зокрема: статі; наявності генетичної мутації (CYP2C9*2, CYP2C9*3); віку; перебування в межах цільового значення МНВ; взаємодії лікарських засобів на прикладі дигоксину і статинів (аторвастатину/розувастатину) та торасеміду (у хворих при декомпенсації серцевої недостатності); наявності коморбідної патології; наявності кровотеч в анамнезі.

Як відомо, терапія антикоагулянтами, безумовно, сприяє збільшенню ризику виникнення кровотеч. Тому цей аспект контролю за станом пацієнта вимагає особливої уваги до анамнес-

тичних даних конкретного хворого. Проведений аналіз підтвердив, що мали місце 44 зареєстрованих випадки кровотеч: у 25 пацієнтів – 1 випадок, у 8 (18,2 %) – двічі, в 1 – тричі (2,3 %). Дана ситуація може викликати труднощі в спостереженні за такими пацієнтами, наприклад, у групі хворих з геморагічними ускладненнями зростає і тенденція до розвитку ішемічних ускладнень при відміні антикоагулянтів. Це вимагає дотримання балансу та призначення мінімальної ефективної дози.

Отримані результати узагальнено так (табл. 2):

1. Не виявлено суттєвої різниці у виникненні геморагічних ускладнень залежно від статі.

2. З високою достовірністю встановлено залежність геморагічних ускладнень від наявності змінених (мутантних) алелів ензимів детоксикації CYP2C9. Наявність заміщень амінокислот у CYP2C9*2 та CYP2C9*3 призводить до сповільнення метаболізму цитохрому і тривалішої дії антикоагулянту.

3. Середній вік пацієнтів, які брали участь у дослідженні, становив (66,26±0,97) року, а хворих із проявами кровоточивості – (63,85±1,96) року. При оцінці лише віку ми не виявили суттєвої різниці. Та за наявності генетичної мутації кровотечі мали тенденцію виникати в середньому на 5 років раніше ((62,77±1,90) року проти (67,76±1,10) року, $p=0,07$), тоді як вік наймолодшого пацієнта з генетичною мутацією, який мав кровотечу, становив 39 років.

Особливої уваги потребує аналіз впливу перебування у цільових значеннях МНВ. Цільовим рівнем МНВ у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь вважають 2,0–3,0 згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Контрольованим вважали МНВ, якщо показники перебували у цільовому діапазоні понад 60 % часу спостереження (табл. 3).

За наявності змінених алелів CYP2C9 обох видів мутації спостерігали тенденцію до перебування пацієнта поза цільовими межами МНВ. І навпаки, CYP2C9*3 – гомозиготи (C/C) за диким (незміненим) алелем мали тенденцію до достатнього контролю МНВ.

Більшу вірогідність кровотеч у критичний орган мали пацієнти з нецільовими показниками МНВ (табл. 4). Тяжкі кровотечі теж спостерігали лише в цій групі хворих. Щодо менш масивних кровотеч, то чіткої різниці в групах не було, оскільки пацієнти з генетичними мутаціями починали спостерігати прояви кровотеч і при МНВ понад 2,62 (при цільових значеннях 2,0–3,0). Тому для таких хворих важливими є ретельний контроль МНВ та утримання його в менш вузькому діапазоні, який, на нашу думку, повинен становити 2,0–2,5.

Що стосується взаємодії варфарину з найбільш застосовуваними кардіологічними препаратами, то необхідно пам'ятати таке. Варфарин і торасемід метаболізує система цитохрому P450, а саме CYP2C9, тому за наявності

Таблиця 2 – Аналіз чинників виникнення кровотеч на тлі приймання варфарину

Чинник	Пацієнти з геморагічними ускладненнями (n=34)	Пацієнти без геморагічних ускладнень (n=66)	p
Чоловіки, кількість (%)	10 (29,4 %)	24 (36,4 %)	0,49
Жінки, кількість (%)	24 (70,6 %)	42 (63,6 %)	
Вік, роки	63,85±1,96	67,50±1,04	0,07
Без мутації генів, кількість (%)	10 (29,4 %)	60 (90,9 %)	<0,0001
З усіма мутаціями, кількість (%)	24 (70,6 %)	6 (9,1 %)	<0,0001
Гетерозиготи (C/T) обох видів мутації	14 (41,2 %)	6 (9,1 %)	0,0001
Гомозиготи (T/T) обох видів мутації	11 (32,4 %)	0 (0)	<0,0001
Гомозиготи за диким алелем (C/C) CYP2C9*2	17 (50,0 %)	61 (92,4 %)	<0,0001
Гетерозиготи (C/T) CYP2C9*2	6 (17,6 %)	5 (7,6 %)	0,13
Гомозиготи за мутантним алелем (T/T) CYP2C9*2	10 (29,4 %)	0 (0)	<0,0001
Гомозиготи за диким алелем (C/C) CYP2C9*3	27 (79,4 %)	65 (98,5 %)	0,0009
Гетерозиготи (C/T) CYP2C9*3	8 (23,5 %)	1 (1,5 %)	0,0003
Гомозиготи за мутантним алелем (T/T) CYP2C9*3	1 (2,9 %)	0 (0)	0,16
Випадки ішемії при терапії антикоагулянтами	3 (8,8 %)	1 (1,5 %)	0,08
Приймання дигоксину	20 (58,8 %)	30 (45,5 %)	0,21
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	77,09±5,21	70,34±3,10	0,24
МНВ у цільовому діапазоні >60 % часу	25 (73,5 %)	42 (63,6 %)	0,32
Доза варфарину (мг) при цільовому значенні МНВ	3,29±0,22	4,14±0,25	0,03

Примітка. Генетичний поліморфізм CYP2C9: CYP2C9*2, CYP2C9*3.

Таблиця 3 – Характеристика груп залежно від перебування у цільовому рівні міжнародного нормалізованого відношення

Характеристика груп і частота виникнення кровотеч	Міжнародне нормалізоване відношення у цільовому діапазоні (n=67)	Міжнародне нормалізоване відношення не у цільовому діапазоні (n=33)	p
Чоловіки, кількість (%)	22 (32,8 %)	12 (36,4 %)	0,72
Жінки, кількість (%)	45 (67,2 %)	21 (63,6 %)	
Вік, роки	65,67±1,24	67,45±1,50	0,38
Без мутації генів, кількість (%)	48 (71,6 %)	22 (66,7 %)	0,60
З усіма мутаціями, кількість (%)	19 (28,4 %)	11 (33,3 %)	0,60
Гетерозиготи (С/Т) обох видів мутації	10 (14,9 %)	10 (30,3 %)	0,07
Гомозиготи (Т/Т) обох видів мутації	9 (13,4 %)	2 (6,1 %)	0,26
Гомозиготи за диким алелем (С/С) CYP2C9*2	53 (79,1 %)	25 (75,8 %)	0,70
Гетерозиготи (С/Т) CYP2C9*2	6 (9,0 %)	5 (15,2 %)	0,35
Гомозиготи за мутантним алелем (Т/Т) CYP2C9*2	8 (11,9 %)	2 (6,1 %)	0,35
Гомозиготи за диким алелем (С/С) CYP2C9*3	64 (95,5 %)	28 (84,8 %)	0,06
Гетерозиготи (С/Т) CYP2C9*3	4 (6,0 %)	5 (15,2 %)	0,13
Гомозиготи за мутантним алелем (Т/Т) CYP2C9*3	1 (1,5 %)	0 (0)	0,48
Приймання дигоксину	31 (46,3 %)	19 (57,6 %)	0,28
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	73,04±3,62	68,31±3,89	0,25

Таблиця 4 – Аналіз частоти розвитку геморагічних ускладнень залежно від рівня міжнародного нормалізованого відношення (кількість, (%))

Характеристика груп і частота виникнення кровотеч	Міжнародне нормалізоване відношення у цільовому діапазоні (n=67)	Міжнародне нормалізоване відношення не у цільовому діапазоні (n=33)	p
Випадки тяжких кровотеч	0 (0)	1 (3,0 %)	0,15
Випадки клінічно значимих кровотеч	14 (20,9 %)	4 (12,1 %)	0,28
Випадки легких кровотеч	15 (22,4 %)	8 (24,2 %)	0,83
Випадки кровотеч у критичний орган	0 (0)	3 (9,1 %)	0,01
Випадки шлунково-кишкових кровотеч	2 (3,0 %)	0 (0)	0,31
Випадки ішемії при терапії антикоагулянтами	2 (3,0 %)	2 (6,1 %)	0,46

поліморфних алелів CYP2C9*2 та CYP2C9*3 буде сповільнюватись метаболізм даних препаратів, це потрібно враховувати як при антикоагулянтній терапії, так і при виборі режиму лікування сечогінними засобами. Варфарин та аторвастатин взаємодіють на рівні цитохрому CYP3A4. Варфарин, аторвастатин, розувастатин, дигоксин взаємодіють на рівні глікопротеїну Р. На тлі взаємодії варфарину, дигоксину і статинів (аторвастатину, розувастатину), приймання тораеміду (при декомпенсації серцевої недостатності) не виявлено підвищеної кількості кровотеч у цих групах, для їх попередження достатньо скорегувати дозу варфарину, яка була достовірно меншою в цій групі (3,29±0,22 проти 4,14±0,25 без призначення дигоксину, p=0,03) (див. табл. 2).

За даними сучасних міжнародних спостережень, коморбідна патологія має важливе значення для прогнозу захворювання та впливає на ефективність і безпеку фармакотерапії. Слід додати, що в нашому дослідженні кількість пацієнтів із супутньою патологією обмежили за

критеріями виключення. Було втрачено можливість додаткової оцінки різних варіантів супутньої патології, яка б безпосередньо впливала на систему гемостазу і зв'язок з лікарською взаємодією. За нашими даними, найчастіше мала місце гіпертонічна хвороба (до 90 % спостережень), з меншою частотою відзначали перенесений інсульт, хронічну хворобу венозної системи, ожиріння (рис.).

Аналіз впливу коморбідної патології на показники МНВ у наших пацієнтів показав, що важче було досягати значень цільових рівнів МНВ у хворих з вузловим токсичним зобом, імовірно, на тлі додаткового негативного впливу на регуляцію серцевого ритму і частоти серцевих скорочень. Натомість у пацієнтів з перенесеним інсультом МНВ достовірно частіше було у цільових межах, можливо, завдяки більшій відповідальності та комплаєнсу в дотриманні рекомендацій самими хворими (табл. 5).

Результати, які ми отримали, було порівняно з результатами досліджень, що включали

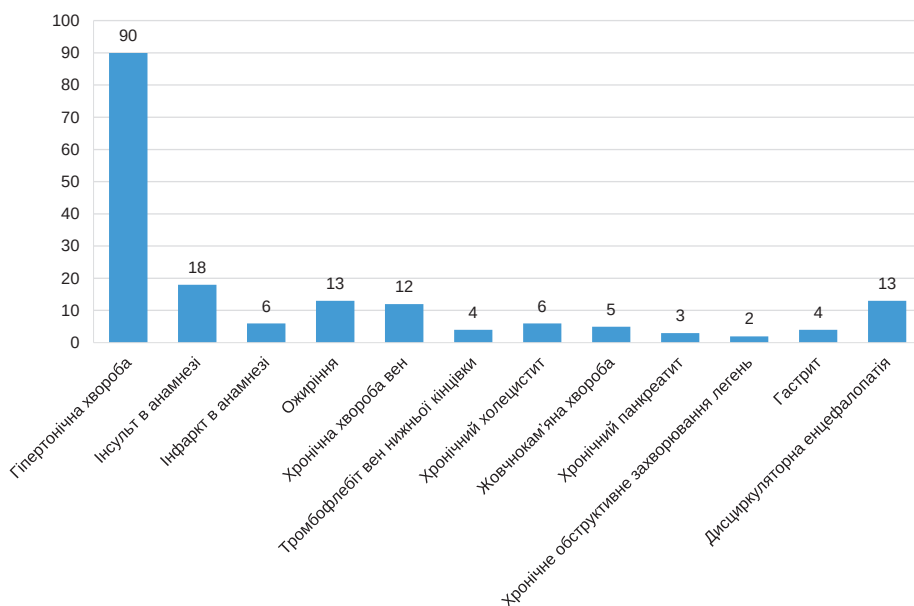


Рис. Оцінка найбільш частоті супутньої патології у пацієнтів та її вплив на контроль міжнародного нормалізованого відношення.

Таблиця 5 – Залежність перебування у цільовому рівні міжнародного нормалізованого відношення від наявної коморбідної патології (кількість (%))

Характеристика груп і частота виникнення кровотеч	Міжнародне нормалізоване відношення у цільовому діапазоні (n=67)	Міжнародне нормалізоване відношення не у цільовому діапазоні (n=33)	p
Інсульт в анамнезі	16 (23,9 %)	2 (6,1 %)	0,03
Інфаркт в анамнезі	3 (4,5 %)	3 (9,1 %)	0,36
Гіпертонічна хвороба	61 (91,0 %)	29 (87,9 %)	0,62
Ожиріння	13 (19,4 %)	3 (9,1 %)	0,19
Хронічна хвороба вен	8 (11,9 %)	4 (12,1 %)	0,97
Тромбофлебіт вен нижньої кінцівки	2 (3,0 %)	2 (6,1 %)	0,46
Дисциркуляторна енцефалопатія	7 (10,4 %)	6 (18,2 %)	0,28
Хронічне обструктивне захворювання легень	2 (3,0 %)	0 (0)	0,32
Гастрит	3 (4,5 %)	1 (3,0 %)	0,73
Виразкова хвороба	3 (4,5 %)	1 (3,0 %)	0,73
Вузловий токсичний зоб	0 (0)	2 (6,1 %)	0,04
Хронічний холецистит	6 (9,0 %)	0 (0)	0,08
Жовчнокам'яна хвороба	5 (7,5 %)	0 (0)	0,11
Холецистектомія	6 (9,0 %)	2 (6,1 %)	0,62
Постхолецистектомічний синдром	1 (1,5 %)	0 (0)	0,48
Хронічний панкреатит	3 (4,5 %)	0 (0)	0,22

вивчення генетичного поліморфізму CYP2C9. Фармакогенетичні особливості варфарину активно вивчають у різних країнах, оскільки носійство певних алелів та їх мутації вагомо відрізняються в популяціях. Розглянемо для прикладу частоту хоча б одного алеля – CYP2C9*3. Він найбільш поширений серед європейців Південної Африки (0,36), голландців (0,2), аварів (етнічна група, яка населяла територію між річками Волгою та Дунаєм), британців (0,106) і, за результатами нашого дослідження, населення Подільського регіону України (0,1). Є популяції, де вкрай рідко трапляється така мутація, скажі-

мо, Китай, Тайвань, Японія (менше 0,02), а в американських інуїтів (етнічна група, яка проживає на території Канади), за даними літератури, не зафіксовано жодної [17–20]. Тому і чутливість до ліків, що метаболізуються CYP2C9, буде різною. У нашому дослідженні зафіксовано 31 випадок усіх типів генетичної мутації (30 % пацієнтів, в одного було 2 мутації одночасно), 11 хворих були гетерозиготами мутантного алеля, ще 19 – носіями одного зміненого алеля [17, 21]. Тому потенційна підвищена чутливість до варфарину в Подільському регіоні України становить від 11 до 30 %.

У більшості досліджень за наявності генетичних поліморфізмів CYP2C9*2, CYP2C9*3 описано зростання МНВ, що виходить за межі діапазону референтних значень, та потребу в значному зменшенні добової дози варфарину. Крім того, у чутливих і високочутливих пацієнтів був вищим ризик виникнення тромбоемболічних явищ, можливо, за рахунок коливань у дозуванні та перебування більшість часу поза межами цільового терапевтичного вікна [22]. Проте не у всіх дослідженнях описано більшу кількість геморагічних ускладнень та більшу частоту госпіталізацій із приводу кровотеч. Колівалась і кількість виявлених мутантних алелів у різних країнах через вищенаведені причини [23]. Проте під час великого дослідження HOKUSAI-VTE і ENGAGE AF-TIMI 48, яке охоплювало понад

8000 пацієнтів, виявлені генетичні поліморфізми CYP2C9 та VKORC1 суттєво впливали на безпеку варфарину і зростання кількості кровотеч.

ВИСНОВКИ. 1. Аналіз, який ми провели, підтверджує, що практичне застосування варфарину вимагає від лікаря всебічного спостереження в межах персоналізованої доказової медицини.

2. Найбільш вагомим серед немодифікованих факторів впливу варфарину на його ефективність та безпеку слід вважати генетичний поліморфізм мікосомальних систем детоксикації.

3. Перспективним напрямком досліджень є впровадження індивідуального генетичного паспорта пацієнта при потребі призначення ліків з вузьким терапевтичним вікном.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Компендіум 2022 : електронний довідник лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://compendium.com.ua/dec/270682/#toc-0>.

2. Assessment of a candidate marker constituent predictive of a dietary substance–drug interaction: Case study with grapefruit juice and CYP3A4 drug substrates / G. R. Ainslie, K. K. Wolf, Y. Li, E. A. Connolly [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2014. – **351**, No. 3. – P. 576–584. DOI:10.1124/jpet.114.216838

3. Хайтович М. В. Транспортёр лікарських засобів глікопротеїн-р: клінічне значення [Електронний ресурс] / М. В. Хайтович // *Мед. наука України*. – 2016. – **12**, № 1–2. – С. 86–93. – Режим доступу : http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvnm_u_2016_12_1-2_14.

4. Khaitovych M. Risk management of use drugs with narrow therapeutic index in clinical practice. Review / M. Khaitovych // *Medical Science of Ukraine (MSU)*. – 2014. – **15**. – P. 105–111. DOI: 10.32345/2664-4738.3-4.2019.16.

5. Посохова К. А. Як харчуватися при лікуванні варфарином? / К. А. Посохова // *Раціональна фармакотерапія*. – 2017. – **2**, № 43. – С. 12–17.

6. Norwood D. A. A comprehensive review of potential warfarin-fruit interactions / D. A. Norwood, C. K. Parke, L. R. Rappa // *Journal of Pharmacy Practice*. – 2015. – **28**, No. 6. – P. 561–571. DOI: 10.1177/0897190014544823

7. Inhibitory Effects of Vegetable Juices on CYP3A4 Activity in Recombinant CYP3A4 and LS180 / M. Tsujimoto, T. Uchida, H. Kozakai [et al.] // *Cells. Biological & Pharmaceutical Bulletin*. – 2016. – **39**, No. 9. – P. 1482–1487. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00263>

8. Tan C. S. S. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review / C. S. S. Tan, S. W. H. Lee // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2021. – No. 87. – P. 352–374. <https://doi.org/10.1111/bcp.14404>

9. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. / X. W. Chen, K. B. Sneed, S. Y. Pan

[et al.] // *Current Drug Metabolism*. – 2012. – **13**, No. 5. – P. 640–651. <https://doi.org/10.2174/1389200211209050640>

10. Does ramadan fasting affect the therapeutic and clinical outcomes of warfarin? a systematic review and meta-analysis / E. M. Rabea, K. S. Abbas, D. M. Awad [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2022. – **78**, No. 5. – P. 755–763. DOI:10.1007/s00228-022-03281-7

11. Посохова К. А. Вплив індивідуальних особливостей організму, патологічних процесів, комбінованого застосування лікарських засобів на їх ефективність / К. А. Посохова, О. В. Матвеева // *Укр. мед. часоп.* – 2018. – **4**, № 2. – С. 126.

12. The impact of smoking on thromboembolism and mortality in patients with incident atrial fibrillation: insights from the Danish Diet, Cancer, and Health study / I. E. Albertsen, L. H. Rasmussen, D. A. Lane [et al.] // *Chest*. – 2014. – **145**, No. 3. – P. 559–566. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1740>

13. Choi S. Association of smoking cessation after atrial fibrillation diagnosis on the risk of cardiovascular disease: a cohort study of South Korean men / S. Choi, J. Chang, K. Kim, S. M. Kim [et al.] // *BMC Public Health*. – 2020. – **20**, No. 1. – P. 168. DOI: 10.1186/s12889-020-8275-y.

14. Smoking cessation after diagnosis of new-onset atrial fibrillation and the risk of stroke and death / S. R. Lee, E. K. Choi, J. H. Jung [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – **10**, No. 11. – P. 2238. DOI: 10.3390/jcm10112238

15. Angoulvant D. Effect of active smoking on comparative efficacy of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation: The Loire valley atrial fibrillation project / D. Angoulvant, O. Villejoubert, T. Bejan-Angoulvant // *Chest*. – 2015. – **148**, No. 2. – P. 491–498. DOI: 10.1378/chest.14-3006.

16. Proietti M. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT2R2 score / M. Proietti, G. Y. Lip // *European heart journal. Cardiovascular*

Pharmacotherapy. – 2015. – 1, No. 3. – P. 150–152. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv012>

17. Panibratiuk O. A. Warfarin therapy in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation: drug interactions and genetic sensitivity to warfarin / O. A. Panibratiuk, O. A. Yakovleva // *The Ukrainian Biochemical Journal*. – 2020. – 92, No. 3. – P. 77–85. <https://doi.org/10.15407/ubj92.03.077>.

18. Zhang F. Inconsistency in race and ethnic classification in pharmacogenetics studies and its potential clinical implications / F. Zhang, J. Finkelstein // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2019. – 12, No. 107. – P. 123. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S207449>

19. Ma Q. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine / Q. Ma, A. Y. Lu // *Pharmacological Reviews*. – 2011. – 63, No. 2. – P. 437–459. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003533>

20. Dorado P. CYP2C9 allele frequency differences between populations of Mexican-Mestizo, Mexican-

Tepehuano, and Spaniards / P. Dorado, M. G. Sosa-Macias, E. M. Peñas-Lledó // *The Pharmacogenomics Journal*. – 2011. – 11, No. 2. – P. 108–112. <https://doi.org/10.1038/tj.2010.29>

21. Панібратюк О. А. Визначення генетичного поліморфізму CYP2C9 на тлі призначення Варфарину у пацієнтів на ішемічну хворобу серця, ускладнену постійною формою фібриляції передсердь / О. А. Панібратюк, О. О. Яковлева // *International Academy Journal Web of Scholar*. – 2020. – 1, № 43. – С. 40–42.

22. Vuorinen A. L. Pharmacogenetics of anticoagulation and clinical events in warfarin-treated patients: A register-based / A. L. Vuorinen, M. Lehto, M. Niemi [et al.] // *Clinical Epidemiology*. – 2021. – 13. – P. 183–195. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S289031>

23. Christian Ruff T. Pharmacogenetics of warfarin therapy / Christian T. Ruff // *Clinical Chemistry*. – 2018. – 64, No. 11. – P. 1558–1559. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.284927>

REFERENCES

1. Directory of medicines "Compendium 2022" <https://compendium.com.ua/dec/270682/#toc-0>

2. Ainslie G.R., Wolf K.K., Li Y., Connolly E.A., Scarlett Y.V., Hull J.H., Paine M.F. (2014). Assessment of a candidate marker constituent predictive of a dietary substance – drug interaction: Case study with grapefruit juice and CYP3A4 drug substrates. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 351 (3), 576–584. DOI:10.1124/jpet.114.216838

3. Khaitovych, M. (2016). Glycoprotein-P drug transporter: clinical significance. *Medical Science of Ukraine*, 12, 1-2 [in Ukrainian].

4. Khaitovych, M. (2019). Risk management of use drugs with narrow therapeutic index in clinical practice. *Review. Medical Science of Ukraine (MSU)*, 15. 105-111. DOI: 10.32345/2664-4738.3-4.2019.16.

5. Posokhova, K.A. (2017). How to eat during warfarin treatment? *Rational Pharmacotherapy*, 2 (43), 12-17 [in Ukrainian].

6. Norwood, D.A., Parke, C.K., & Rappa, L.R. (2015) A comprehensive review of potential warfarin-fruit interactions. *Journal of Pharmacy Practice*, 28 (6), 561-571. PMID: 25112306.

7. Tsujimoto, M., Uchida, T., Kozakai, H., Yamamoto, S., Minegaki, T., & Nishiguchi, K. (2016). Inhibitory Effects of Vegetable Juices on CYP3A4 Activity in Recombinant CYP3A4 and LS180 Cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 39 (9), 1482-1487. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00263>

8. Tan, CSS, Lee, SWH. (2021). Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 87, 352-374. <https://doi.org/10.1111/bcp.14404>

9. Chen, X.W., Sneed, K.B., Pan, S.Y., Cao, C., Kanwar, J.R., Chew, H., & Zhou, S.F. (2012). Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Current Drug Metabolism*, 13 (5), 640-651. <https://doi.org/10.2174/1389200211209050640>

10. Rabea, E.M., Abbas, K.S., Awad, D.M., Elgo-weini, N.H., El-Sakka, A.A., Mahmoud, N.H., & Abde-

lazeem, B. (2022). Does ramadan fasting affect the therapeutic and clinical outcomes of warfarin? A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 78 (5), 755-763. DOI:10.1007/s00228-022-03281-7

11. Posokhova, K.A., Matvieieva, O.V. (2018). Impact of individual characteristics of an organism, pathological processes, and combined administration of medicinal products on their efficacy. *Ukrainian Medical Journal*, 4 (2), 126. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.126.129611 [in Ukrainian]

12. Albertsen, I.E., Rasmussen, L.H., Lane, D.A., Overvad, T.F., Skjøth, F., Overvad, K., Lip, G.Y., & Larsen, T.B. (2014). The impact of smoking on thromboembolism and mortality in patients with incident atrial fibrillation: insights from the Danish diet, cancer, and health study. *Chest*, 145 (3), 559-566. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1740>

13. Choi, S., Chang, J., Kim, K., Kim, S.M., Koo, H.Y., Cho, M.H., Cho, I.Y., Lee, H., Son, J.S., Park, S.M., & Lee, K. (2020). Association of smoking cessation after atrial fibrillation diagnosis on the risk of cardiovascular disease: a cohort study of South Korean men. *BMC Public Health*, 20 (1), 168. DOI: 10.1186/s12889-020-8275-y.

14. Lee, S.R., Choi, E.K., Jung, J.H., Han, K.D., Oh, S., Lip, G.Y.H. (2021). Smoking cessation after diagnosis of new-onset atrial fibrillation and the risk of stroke and death. *J. Clin. Med.*, 10 (11), 2238. DOI: 10.3390/jcm10112238

15. Angoulvant, D., Villejoubert, O., Bejan-Angoulvant, T., Ivanès, F., Saint Etienne, C., Lip, G.Y.H., & Fauchier, L. (2015). Effect of active smoking on comparative efficacy of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation: The loire valley atrial fibrillation project. *Chest*, 148 (2), 491-498. DOI: 10.1378/chest.14-3006.

16. Proietti, M., & Lip, G.Y. (2015). Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT2R2 score. *European Heart Journal. Cardiovascular Pharmacotherapy*, 1 (3), 150-152. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv012>

17. Panibratiuk, O.A., & Yakovleva, O.A. (2020). Warfarin therapy in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation: drug interactions and genetic sensitivity to warfarin. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 92 (3), 77-85. <https://doi.org/10.15407/ubj92.03.077>.

18. Zhang, F., & Finkelstein, J. (2019). Inconsistency in race and ethnic classification in pharmacogenetics studies and its potential clinical implications. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 12, 107-123. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S207449>

19. Ma, Q., & Lu, A.Y. (2011). Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacological Reviews*, 63 (2), 437-459. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003533>

20. Dorado, P., Sosa-Macias, M.G., Peñas-Lledó, E.M., Alanis-Bañuelos, R.E., Wong, M.L., Licinio, J., Lares-Asseff, I., & Llerena, A. (2011). CYP2C9 allele frequency differences between populations of Mexican-Mestizo,

Mexican-Tepehuano, and Spaniards. *The Pharmacogenomics Journal*, 11 (2), 108-112. <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.29>

21. Panibratiuk, O.A., & Yakovleva, O.A. (2020) Determination of CYP2C9 genetic polymorphism against the background of warfarin administration in patients with coronary heart disease complicated by permanent atrial fibrillation. *International Academy Journal Web of Scholar*, 1 (43). DOI: 10.31435/rsglobal_wos/31012020/688 [in Ukrainian]

22. Vuorinen, A. L., Lehto, M., Niemi, M., Harno, K., Pajula, J., van Gils, M., & Lähteenmäki, J. (2021). Pharmacogenetics of anticoagulation and clinical events in warfarin-treated patients: A register-based. *Clinical Epidemiology*, 13, 183-195. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S289031>

23. Christian T. Ruff, Pharmacogenetics of warfarin therapy. *Clinical Chemistry*, 64 (11), 1558-1559. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.284927>

O. A. Panibratiuk, O. O. Yakovleva

M. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ASSESSMENT OF BLEEDING RISK FACTORS DURING WARFARIN THERAPY IN ISCHEMIC HEART DISEASE COMPLICATED BY ATRIAL FIBRILLATION

Summary

Introduction. Anticoagulant therapy is necessary for patients with atrial fibrillation. Each of the drugs has its own characteristics, which are particularly pronounced in Warfarin. This is the drug with a narrow therapeutic window and sensitivity to the influence of various factors on its pharmacokinetics and pharmacodynamics.

The aim of the study – to analyze the influence of modifying factors on the effectiveness of treatment according to the literature data, in particular, the characteristics of nutrition, lifestyle and following the religious canons (fasting), bad habits, drug interaction, in order to minimize their influence on the results of the study and to assess the role of constant factors (age, gender, the presence of a genetic mutation of CYP2C9, concomitant pathology, bleeding in the anamnesis) on the effectiveness and safety of Warfarin.

Research Methods. 100 patients participated in the study. They had general clinical, instrumental, pharmacogenetic examinations: the identification of polymorphic alleles Arg144Cys of the CYP2C9*2 gene and Ile359Leu of the CYP2C9*3 gene was carried out by the PCR method. These options are associated with a higher risk of bleeding. Statistical processing included: assessment of the conformity of the distribution of genotypes with expected values according to the Hardy-Weinberg equilibrium; determination of intergroup probable difference of quantitative values – calculated by T-test for independent samples by groups and % – by the χ^2 criterion.

Results and Discussion. Among all the unmodified factors listed above, the variant of individual pharmacogenetics had the most powerful influence. The dependence of hemorrhagic complications on the presence of altered (mutant) alleles of detoxification enzymes CYP2C9 was established with high reliability. A total of 34 patients had hemorrhagic complications during the study, 8 of them – twice, one – three times. 30 cases of mutations of all types were identified. Among carriers of the mutant allele, 24 patients (70.6 %) had bleeding versus 6 patients (9.1 %) without the mutation, $p < 0.0001$. In heterozygotes (S/T) of both types of mutation, 14 patients (41.2 %) had hemorrhagic complications against 6 (9.1 %), $p < 0.0001$. In homozygotes of both types (T/T mutations), bleeding was observed in 11 patients (32.4 %), versus 0 (0) in the group with unchanged alleles, $p < 0.0001$; since both alleles have an amino acid substitution, the metabolism of drugs dependent on CYP2C9, in our case Warfarin, slows down, which leads to a higher concentration of it in the blood and the risk of bleeding.

Conclusion. The research and implementation of the patient's individual genetic passport may be a promising direction to ensure the effectiveness and safety of Warfarin therapy.

KEY WORDS: Warfarin; anticoagulant therapy; atrial fibrillation; coronary heart disease (CHD); bleeding; genetics.

Отримано 14.04.22

Адреса для листування: О. А. Панібратіук, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна, e-mail: olaynauka@gmail.com.