

## ФАРМАКОГЕНЕТИКА

# Влияние носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола у больных циррозом печени

А.И. Парусов<sup>1</sup>, И.Д. Лоранская<sup>1</sup>, К.А. Акмалова<sup>1</sup>, Ж.А. Созаева<sup>1</sup>,  
О.Л. Туркина<sup>2</sup>, М.С. Застрожин<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, <sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных» ДЗ г. Москвы

**Для корреспонденции:**  
А.И. Парусов, ФГБОУ ДПО РМАНПО, 125993, г. Москва, ул. Барри-кадная, д. 2/1, ст. 1.  
andre\_webster@mail.ru

**Для цитирования:**  
Парусов А.И., Лоранская И.Д., Акмалова К.А. и др. Влияние носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола у больных циррозом печени. Клини фармакол тер 2020;29(4):91-6 [Parusov AI, Loranskaya ID, Akmalova KA, et al. Impact of *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage on the hemodynamic effect of propranolol in patients with liver cirrhosis. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(4):91-6 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-91-96.

**Цель.** Изучение влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола у больных циррозом печени и портальной гипертензией.

**Материал и методы.** В исследование были включены 60 пациентов с циррозом печени, которые получали терапию пропранололом в дозе 30 мг/сут в течение 14 дней. Эффективность лечения оценивали ультрасонографически с помощью измерения линейной скорости кровотока воротной вены исходно и через 14 дней. Полиморфный маркер *G1846A* гена *CYP2D6* определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для оценки активности *CYP2D6* измеряли отношение концентрации пинолина и его метаболита в утренней моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

**Результаты.** Любое увеличение средней линейной скорости кровотока воротной вены по сравнению с исходной было отмечено у 41 (68,3%) пациента, в том числе по крайней мере на 20% — у 29. У пациентов, ответивших на лечение, средняя линейная скорость кровотока воротной вены увеличилась с  $10,4 \pm 3,9$  до  $14,7 \pm 4,3$  см/с ( $p < 0,001$ ). При регрессионном анализе выявлено статистически значимое влияние носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на терапевтический эффект пропранолола ( $p < 0,05$ ). У носителей гомозиготного генотипа *CYP2D6 G/G1846A* наблюдалось более значимое увеличение средней линейной скорости кровотока воротной вены на фоне терапии пропранололом, чем

у пациентов с гетерозиготным генотипом *G/A1846*. Активность *CYP2D6* достоверно не зависела от тяжести цирроза печени ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Носительство полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* ассоциировалось с гемодинамическим эффектом пропранолола у пациентов с циррозом печени в российской популяции. Предложен алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами с использованием метода генотипирования по *CYP2D6*.

**Ключевые слова.** Фармакогенетика, цирроз печени, портальная гипертензия, *CYP2D6*, пропранолол.

Многие годы неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, прежде всего пропранолол, снижающий давление в системе воротной вены, применяются для лечения портальной гипертензии и предотвращения развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [1]. В крупных плацебо-контролируемых исследованиях  $\beta$ -адреноблокаторы снижали риск развития первого кровотечения из ВРВП на 30–40% [2-5].

Однако, в ряде случаев  $\beta$ -адреноблокаторы оказываются неэффективными. Недостаточная чувствительность к неселективным  $\beta$ -адреноблокаторам может наблюдаться у пациентов с кровотечением из ВРВП в анамнезе или с нарушением функции печени. В отдаленном периоде уменьшение лечебного эффекта пропранолола отмечено у 50–70%

больных [6]. Кроме того, блокада  $\beta$ -адренорецепторов может привести к ряду осложнений, включая бронхоспазм и нарушение атрио-вентрикулярной проводимости [7]. В связи с этим необходимо иметь предикторы положительного гемодинамического действия неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов для прогнозирования эффективности лечения.

Цитохром 2D6 (CYP2D6) играет важную роль в метаболизме пропранолола, в большей степени за счет реакции 4-гидроксилирования [8]. Одна из основных особенностей CYP2D6 – значительная вариабельность его активности в популяции. Основная причина вариабельности – генетический полиморфизм, т.е. существование различных аллелей гена *CYP2D6* в результате мутаций. Некоторые из этих аллелей функционально полноценны, активность других значительно снижена. Для носителей полиморфизма, снижающего активность фермента CYP2D6, необходим индивидуальный подбор дозировок лекарственных средств. Воздействие ингибирующих веществ на CYP2D6 приводит к повышению концентрации лекарственных средств в организме и их длительной циркуляции, пролонгированию фармакологического эффекта и развитию побочного действия. У “медленных” метаболизаторов концентрация пропранолола в крови выше, чем у “экстенсивных”, что может быть связано с носительством полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* (*CYP2D6\*4*). Следовательно, изучение влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический ответ при применении пропранолола может быть основой для прогнозирования эффективности данного препарата и персонализации применения  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с циррозом печени. В российской популяции подобные исследования не проводились.

Для оценки активности изоферментов цитохрома P450 используют методы фенотипирования. Для фенотипирования изофермента CYP2D6 были разработаны и валидизированы различные методики. Применение экзогенных “маркеров” для фенотипирования может привести к развитию нежелательных лекарственных реакций, поэтому лучше использовать эндогенные “маркеры”, такие как пинолин, который подвергается O-деметилованию только под действием CYP2D6 с образованием метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- $\beta$ -карболина [9]. Около 99% метаболита пинолина выводится из организма с мочой [10].

В настоящее время отсутствует четкая схема назначения неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов при синдроме портальной гипертензии у больных циррозом печени. Препарат назначают в дозе, снижающей частоту сердечной сокращений (ЧСС) в покое на 25% либо до 55 в минуту (при исходно невысокой ЧСС). Суточная доза назначаемого пропранолола варьируется от 30 (начальная) до 320 (максимальная) мг [11]. В клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) 2018 г. отсутствует алгоритм дозирования пропранолола. Авторы рекомендаций указывают, что применение неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов у

пациентов с циррозом печени должно основываться на оценке соотношения возможных риска и пользы и показателей центральной гемодинамики [12].

Целью исследования было изучение влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола у больных циррозом печени и портальной гипертензией.

## Материал и методы

В проспективное исследование, выполненное на клинической базе кафедры гастроэнтерологии РМАНПО (терапевтическое отделение ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ г. Москва) в 2017–2020 гг., включали пациентов в возрасте до 75 лет с подтвержденным диагнозом цирроза печени различной этиологии класса А, В и С по Чайлд-Пью. Все больные подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России.

Критериями невключения служили наличие противопоказаний к применению пропранолола, указанных в инструкции по медицинскому применению препарата; одновременный прием ингибиторов изофермента CYP2D6 (дезипрамин, пароксетин, ритонавир, сертралин, хинидин, тербинафин, флуоксетин, цефекоксид, пропafenон и дифенгидрамин), лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется CYP2D6 (амитриптилин, кодеин, галоперидол, имипрамин, метопролол, нортриптилин); кровотечение из ВРВП во время настоящей госпитализации; сопутствующее онкологическое заболевание.

Для верификации диагноза цирроза печени были использованы клинические и лабораторные данные (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением концентраций общего и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, глюкозы, креатинина и мочевины). Тяжесть цирроза печени оценивали по классификация Чайлд-Пью (с учетом измерения уровня билирубина и альбумина крови, МНО или протромбинового индекса, степени выраженности асцита и печеночной энцефалопатии, определенной методом связи чисел). Для выявления ВРВП, печеночной гастропатии и признаков кровотечения применяли эзофагогастроуденоскопию.

Исследование состояло из двух визитов с интервалом в 14 дней. На первом визите после установления диагноза и соответствия пациентов критериям отбора проводили ультразвукографическое измерение средней линейной скорости кровотока воротной вены (СЛСКВ) на аппарате Toshiba Aplio 500 и взятие венозной крови и мочи. Всем больным назначали пропранолол в дозе 10 мг три раза в день. На втором визите повторно измеряли СЛСКВ. Референтное значение этого параметра –  $22,9 \pm 4,2$  см/с [13]. С целью оценки влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола в качестве критерия ответа принимали увеличение СЛСКВ на  $\geq 10\%$  и  $\geq 20\%$  по сравнению с исходным.

Генотипирование проводили с использованием венозной крови, собранной в первый день исследования в вакуумные пробирки с ЭДТА-К3 IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Для изучения генетического полиморфизма *CYP2D6\*4* применяли метод полимеразной цепной реакции в режиме реального време-

**ТАБЛИЦА 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с циррозом печени**

Проявления	n (%)
Спленомегалия	46 (77)
Гиперспленизм	37 (62)
Анемия	
Легкая	18 (30)
Средняя	14 (23)
Тяжелая	6 (10)
ВРВП, степень	
1	11 (18)
2	21 (35)
3	8 (13)
Печеночная гастропатия	12 (20)
Асцит, степень	
1	6 (10)
2	38 (63)
3	1 (2)
Отеки нижних конечностей	40 (67)
Гидроторакс	2 (3)
Печеночная энцефалопатия, степень	
1	23 (38)
2	19 (32)
3	0
Желтуха	35 (58)
Синдром холестаза	50 (83)
Гипоальбуминемия	43 (72)
Гепаторенальный синдром	2 (3)

ни (амплификатор CFX96 Touch Real-Time System с ПО CFX Manager компании BioRad, США, 2014 года выпуска и наборы SNP-Скрин ЗАО “Синтол”, Россия). Пациентов распределяли на подгруппы с учетом наличия генотипов *GG* и *GA*.

Для оценки активности *CYP2D6* измеряли отношение концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина к концентрации пинолина в утренней моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (хроматограф Agilent 1100 series).

В зависимости от используемого метода, объема исследуемых групп, а также математического вида регистрируемого показателя использовали различные методы вариационной статистики, рекомендованные для анализа результатов клинических исследований [14]. При сравнении количественных и качественных признаков оценивали нормальность распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка и использовали критерий Манна-Уитни. Достоверность различий качественных признаков оценивали с помощью непараметрического критерия согласия Пирсона (Chi-квадрат). Для проверки различий между двумя выборками парных или независимых измерений использовали непараметрический критерий Вилкоксона. С целью оценки влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффективность терапии пропранололом у пациентов с циррозом печени была построена унивариативная логистиче-

ская регрессионная модель. Вычисления осуществлялись с использованием программного продукта STATISTICA 10.0 (“StatSoft Inc.”, США).

## Результаты

В исследование были включены 60 пациентов с циррозом печени, в том числе 34 мужчины и 26 женщин. Основными этиологическими факторами цирроза были злоупотребление алкоголем (у 36) и его комбинация с вирусным гепатитом С (у 14). Клинические и лабораторные проявления цирроза печени приведены в табл. 1. У 40 (66,7%) больных при эзофагогастродуоденоскопии выявили ВРВП, преимущественно второй степени (у 21), у 12 (20,0%) – признаки печеночной гастропатии. При ультрасонографии у 46 (76,6%) больных определялась спленомегалия, которая сопровождалась гиперспленизмом у 37 пациентов.

Активность *CYP2D6*, которую оценивали на основании отношения концентрации пинолина и его метаболита в моче, не зависела от активности цирроза печени и его класса по Чайлд-Пью ( $p > 0,05$ ).

Через 14 дней после начала лечения пропранололом СЛСКВ увеличилась у 41 (68,3%) из 60 больных, в том числе по крайней мере на 10% (в среднем на 4,8 м/с) – у 36 (60,0%) и по крайней мере на 20% (в среднем на 5,5 м/с) – у 29 (48,3%). У пациентов, ответивших на лечение, ЧСС снизилась в среднем на 11,4 в минуту ( $p < 0,001$ ), систолическое и диастолическое АД – на 8,05 мм рт. ст. ( $p = 0,006$ ) и 4,51 мм рт. ст. ( $p = 0,037$ ), соответственно (табл. 2).

У 47 из 60 пациентов при генетическом исследовании полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* выявлен гомозиготный генотип *G/G1846*, у 13 – гетерозиготный генотип *G/A1846*, в то время как гомозигот *A/A1846* в исследуемой выборке не наблюдалось.

Результаты анализа зависимости изменения СЛСКВ от генотипа, пола пациентов, класса цирроза печени по Чайлд-Пью, активности, а также степени ВРВП приведены в табл. 3. Среди 40 пациентов с ВРВП выраженная положительная динамика наблюдалась у больных с 3 степенью ВРВП: 7 (87,5) из 8 ( $p < 0,05$ ). В то же время пол и другие клинические показатели не оказывали существенного влияния на гемодинамический эффект пропранолола. Изменения СЛСКВ, ЧСС, систолического и диастолического АД после лечения пропранололом не отличались у носителей гомозиготного и гетерозиготного генотипов (табл. 4).

С целью оценки влияния носительства полиморфно-

**ТАБЛИЦА 2. Изменение СЛСКВ и показателей гемодинамики при лечении пропранололом у больных циррозом печени**

Показатели	Ответили на терапию (n=41)		Не ответили на терапию (n=19)	
	До лечения	Через 14 дней	До лечения	Через 14 дней
СЛСКВ, см/с	10,4±3,9	14,7±4,3*	14,1±5,3**	10,5±3,9**
ЧСС в минуту	88,3±16,1	76,1±8,0*	86,7±15,1	75,7±9,1
САД, мм рт. ст.	122,1±17,7	114,3±10,9*	130,0±16,5	115,0±8,2
ДАД, мм рт. ст.	76,1±9,5	71,6±8,2*	79,5±12,6	73,4±5,0

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с исходным, \*\* $p < 0,05$  по сравнению с аналогичным показателем у пациентов, ответивших на терапию. САД и ДАД – систолическое и диастолическое АД

**ТАБЛИЦА 3. Сравнение распределения пациентов с положительным и отрицательным ответом на терапию пропранололом в зависимости от клинических факторов и генотипа**

	Отвечали	Не отвечали	Всего	$\chi^2$	p
Генотип				0,006	0,937
<i>G/G1846</i>	32	15	47		
<i>G/A1846</i>	9	4	13		
Пол				0,184	0,668
Мужчины	24	10	34		
Женщины	17	9	26		
Класс по Чайлд-Пью				4,266	0,119
A	1	3	4		
B	18	9	27		
C	22	7	29		
Активность цирроза				0,642	0,423
Минимальная	32	13	45		
Умеренная	9	6	15		
ВРВП				9,839	0,019
Нет	16	4	20		
1 степень	9	2	11		
2 степень	9	12	21		
3 степень	7	1	8		

го маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффективность терапии пропранололом у пациентов с циррозом печени были построены три варианта унивариативной логистической регрессионной модели. В качестве зависимой переменной выступал показатель ответа пациента на пропранолол (увеличение СЛСКВ), а в качестве независимой переменной – генотип по полиморфному маркеру *CYP2D6*. При использовании в качестве зависимой переменной любого увеличения СЛСКВ или увеличения этого показателя  $\geq 10\%$  статистически значимого влияния носительства полиморфизма гена *CYP2D6* на терапевтический эффект пропранолола выявлено не было (табл. 5). В то же время при регрессионном анализе увеличения СЛСКВ  $\geq 20\%$  наблюдалось статистически значимое влияние носительства генотипа *CYP2D6* (1846G>A) на терапевтическое действие пропранолола ( $p=0,049$ ).

## Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что в российской популяции у носителей гомозиготного генотипа *CYP2D6 G/G1846* наблюдается более значимое увеличение СЛСКВ на фоне терапии пропранололом, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом *G/A1846*. В ранее проведенном подобном исследовании F. Zhang и соавт. также выявили взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами, эффективностью пропранолола и полиморфизмом гена *CYP2D6*. В исследовании приняли участие 30 пациентов с портальной гипертензией, которые принимали пропранолол в суточной дозе 120 мг в течение 7 дней. У всех больных измеряли градиент печеночного венозного давления до и на фоне лечения. Двадцать пациентов ответили на лечение пропранололом. В среднем градиент печеночного венозного давления снизился на  $6,6 \pm 3,6$  мм рт. ст. (диапазон от 3 до 19). При генотипировании по *CYP2D6\*4* у 20 пациентов выявили гомозиготный генотип *C/C188*, у 10 – гетерозиготный генотип *C/T188*, у 8 – гомозиготный генотип *G/G4268* и у 22 – гетерозиготный генотип *G/C4268*. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что носительство полиморфного маркера *C188T* гена *CYP2D6* позволяло прогнозировать изменение градиента печеночного венозного давления в ответ на действие пропранолола ( $p=0,033$ ). Полученные данные свидетельствовали о том, что полиморфизм гена цитохрома *CYP2D6* влияет на гемодинамический эффект пропранолола в китайской популяции. Следует отметить, что в данном исследовании был использован другой полиморфный маркер гена *CYP2D6*, а также инвазивный метод оценки эффективности пропранолола. Тем не менее, как и в нашем исследовании более значимая положительная гемодинамика наблюдалась у носителей гомозиготного генотипа [15].

Д.А. Сычев и соавт. изучали зависимость эффективности и безопасности терапии галоперидолом от активности *CYP2D6* у больных алкоголизмом. Галоперидол –

**ТАБЛИЦА 4. Динамика показателей гемодинамики у пациентов с разными генотипами**

Генотип	Отвечали/ не ответили	СЛСКВ, см/с		ЧСС в минуту		САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.	
		Исходно	14 дней	Исходно	14 дней	Исходно	14 дней	Исходно	14 дней
<i>G/G1846</i>	32/15	11,09 $\pm$ 4,46	12,94 $\pm$ 4,44	85,94 $\pm$ 15,57	75,91 $\pm$ 9,11	127,34 $\pm$ 18,9	114,26 $\pm$ 10,7	77,98 $\pm$ 11,45	71,81 $\pm$ 7,90
<i>G/A1846</i>	9/4	13,30 $\pm$ 5,10	14,90 $\pm$ 4,93	94,46 $\pm$ 14,79	76,23 $\pm$ 4,69	114,62 $\pm$ 9,89*	115,38 $\pm$ 9,46	74,23 $\pm$ 5,72	73,46 $\pm$ 4,74

Примечание: \* $p < 0,05$  в сравнении с аналогичными показателем у носителей *G/G1846*

**ТАБЛИЦА 5. Результаты регрессионного анализа оценки влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов с циррозом печени**

	Значение	Стандартная ошибка	z	p
Любое увеличение СЛСКВ				
Точка пересечения прямой с осью координат (intercept)	0,810	0,600	1,349	0,177
<i>CYP2D6*4 (1846G&gt;A)</i>	-0,053	0,677	-0,078	0,937
Увеличение СЛСКВ $\geq 10\%$				
Точка пересечения прямой с осью координат (intercept)	-0,154	0,556	-0,277	0,781
<i>CYP2D6*4 (1846G&gt;A)</i>	0,722	0,633	1,139	0,254
Увеличение СЛСКВ $\geq 20\%$				
Точка пересечения прямой с осью координат (intercept)	-1,203	0,658	-1,828	0,067
<i>CYP2D6*4 (1846G&gt;A)</i>	1,417	0,720	1,966	0,049



Рис. 3. Алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами.

\*Пропранолол назначать в дозе, снижающей ЧСС в покое на 25% либо (при исходно низкой ЧСС) до 55 в минуту

антипсихотический препарат, метаболизм которого осуществляется за счет цитохрома CYP2D6. Активность CYP2D6 оценивали по отношению концентрации эндогенного пинолина и его метаболита (6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин) в моче. Было установлено, что высокая активность CYP2D6 снижает эффективность и повышает безопасность терапии галоперидолом у больных алкоголизмом [16]. Мы анализировали зависимость активности CYP2D6 от степени тяжести цирроза печени. Активность CYP2D6 оценивалась на основании метаболизма пинолина. Достоверной зависимости активности CYP2D6 от тяжести цирроза печени выявлено не было.

В нашем исследовании пол больных, степень активности цирроза печени и его класс по Чайлд-Пью не оказывали влияния на гемодинамический эффект пропранолола. В то же время он зависел от степени ВРВП. Самой высокой частота ответа на лечение была у пациентов с ВРВП 3 степени.

Результаты проведенного исследования позволили разработать алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами. Мы предлагаем подбирать дозу пропранолола в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру G1846A гена CYP2D6 с учетом определения динамики СЛСКВ. Для этого необходимо проводить измерение этого показателя с помощью ультразвуковой доплерографии до начала лечения β-адреноблокаторами и через 14 дней на фоне терапии. Критерием положительного гемодинамического ответа на пропранолол следует считать увеличение СЛСКВ на ≥20%. Пациентам с гомозиготным генотипом G/G1846 целесообразно начинать терапию пропранололом в дозе 10 мг 3 раза в день, а

носителям гетерозиготного генотипа G/A1846 назначать дозу выше 30 мг/сут. При наличии положительного гемодинамического эффекта по изменению СЛСКВ продолжить прием пропранолола в прежней дозе, в противном случае необходимо увеличивать дозу индивидуально, учитывая показатели центральной гемодинамики (рис. 1).

Соблюдение предложенного алгоритма персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами может быть актуальным для профилактики развития кровотечения из ВРВП, как одного из наиболее грозных осложнений портальной гипертензии.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90062/19.

**Конфликт интересов:** нет.

1. Andreu V, Perello A, Moitinho E, et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *J Hepatol* 2002;36(3):356-61.
2. Лапшин А.В., Павлов Ч.С. Желудочно-кишечные кровотечения у больных циррозом печени. Лечение циррозов печени: методические рекомендации (под ред. В.Т.Ивашкина). Москва, 2003, 40-8.
3. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Курс клинической гепатологии: Учебное пособие. Москва: РУДН, 2008, с. 178 [Ogurtsov PP, Mazurchik NV. Clinical Hepatology Course: Textbook. Moscow: RUDN, 2008, 178 (In Russ.)].
4. Прибылов С.А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. *Вестник новых медицинских технологий* 2007;10(1):1-7 [Pribulov SA. Correction of endothelial dysfunction and portal hypertension in liver cirrhosis with beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Vestnik novich medicinskich tehnologii* 2007;10(1):1-7 (In Russ.)].
5. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Протокол диагностики и лечения пациентов с вирусными гепатитами В и С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2010;20(6):4-60 [Ushuk ND, Klimova EA, Znoiko OO et al. Protocol for the diagnosis and treatment of patients with viral hepatitis B and C. *Rossiiskiy jurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2010;20(6):4-60. (In Russ.)].
6. Гарбузенко Д.В. Экспериментальные методы изучения портальной гипер-

- тензии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2010;2:4-12 [Garbuzenko DV. Experimental methods for studying portal hypertension. Rossiiskiy jurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2010;2:4-12 (In Russ.)].
7. D'Amico G. The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices. *Expert Opin Pharmacother* 2004;2:349-60
  8. Turnes J, Hernandez-Guerra M, Abraldes JG, et al. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2006;43(1):34-41.
  9. Yu A, Idle JR, Herraiz T, et al. Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindolethylamine O-demethylase. *Pharmacogenetics* 2003;13:307-19.
  10. Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 activity. *Drug Metab Dispos* 2009;37(3):443-6.
  11. Федосина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2012;22(5):46-55 [Fedosina EA, Meavskaya MV, Ivashkin VT. Principles of therapy for portal hypertension in patients with liver cirrhosis. Rossiiskiy jurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2012;22(5):46-55 (In Russ.)].
  12. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69(2):406-60.
  13. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. М.: Издательский дом Видар-М, 2000, с. 41 [Mitkov VV. Doppler ultrasonography in the diagnosis of diseases of the liver, gallbladder, pancreas and their vessels. Moscow, Izdatelskii dom Vidar-M, 2000, 41 (In Russ.)].
  14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Практика, 1999, с. 467
  15. Zhang F, Duan X, Zhang M, et al. Influence of CYP2D6 and  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene polymorphisms on the hemodynamic response to propranolol in Chinese Han patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:829-33.
  16. Сычев Д.А., Застрожин М.С., Смирнов В.В. и др. Ассоциация активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. Вестник РГМУ 2015;4:36-9 [Sychev DA, Zastrozhin MS, Smirnov VV, et al. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction. Vestnik RGMU 2015;4: 36-9 (In Russ.)].

### Impact of *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage on the hemodynamic effect of propranolol in patients with liver cirrhosis

A.I. Parusov<sup>1</sup>, I.D. Loranskaya<sup>2</sup>, K.A. Akmalova<sup>1</sup>, J.A. Sozaeva<sup>1</sup>, O.L. Turkin<sup>2</sup>, M.S. Zastrozhin<sup>1</sup>, D.A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, <sup>2</sup>Bakhrushin Brothers City Clinical Hospital, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the impact of *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage on the hemodynamic effect of propranolol in patients with liver cirrhosis.

**Material and methods.** In a prospective study, we recruited 60 patients with liver cirrhosis and portal hypertension who were treated with propranolol at a daily dose of 30 mg for 14 days. The portal vein linear blood flow velocity was measured by ultrasonography. Genotyping of *CYP2D6\*4* was carried out by real-time polymerase chain reaction. The CYP2D6 activity was evaluated by the ratio of pinoline and its metabolite concentration in morning urine using high performance liquid chromatography with mass spectrometry.

**Results.** At day 14, the mean portal vein linear blood flow velocity increased in 41 patients from  $10.4 \pm 3.9$  cm/s up to  $14.7 \pm 4.3$  cm/s ( $p < 0.001$ ). Twenty nine patients showed an increase in portal vein linear blood flow velocity by  $\geq 20\%$  from the initial value ( $p < 0.001$ ). The regression analysis showed a statistically significant effect of the *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage on the propranolol therapeutic effect ( $p < 0.05$ ). CYP2D6 activity did not depend on the severity of liver cirrhosis ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion.** Our findings suggested an association between *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage and the hemodynamic effect of propranolol in patients with liver cirrhosis in the Russian population. Changes in the portal vein linear blood flow velocity were more prominent in carriers of the homozygous genotype *CYP2D6 G/G1846* than in patients with the heterozygous genotype *G/A1846*.

**Keywords.** Pharmacogenetics, liver cirrhosis, portal hypertension, *CYP2D6*, propranolol.

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** A.I. Parusov. Medical Academy of Continuous Professional Education, 125993, Moscow, st. Barrikadnaya, 2/1, 1. andre\_webster@mail.ru.

**To cite:** Parusov AI, Loranskaya ID, Akmalova KA, et al. Impact of *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage on the hemodynamic effect of propranolol in patients with liver cirrhosis. *Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(4):91-6 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-91-96.