



**І. Г. Маслова¹, Н. О. Михайловська²,
Т. М. Слободін²**

¹ Медико-санітарна частина АТ «Мотор-Січ»,
м. Запоріжжя

² Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ

Поліморфізм CYP2C9 у хворих із гострим болем у спині та його вплив на ефективність лікування нестероїдними протизапальними засобами

Вступ. Основою лікування гострого болю у спині є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Водночас від часу появи в 1899 р. першого представника цієї групи – ацетилсаліцилової кислоти створено багато аналогів із подібним механізмом дії, але більш безпечних та не менш ефективних альтернативних засобів знайти не вдалося. Тому проблема побічних ефектів НПЗЗ є актуальною.

Про актуальність пошуку безпечної фармакотерапії свідчить і статистика. Лише у США щорічно реєструють понад 2 млн небажаних лікарських реакцій, 100 000 людей помирають через небажані лікарські реакції, зростають економічні збитки [1].

Одним зі шляхів підвищення ефективності й безпеки фармакотерапії є впровадження у клінічну практику технологій так званої персоналізованої медицини. В основі цих технологій лежить індивідуалізований підхід до вибору лікарських засобів (ЛЗ) та режиму їх дозування з урахуванням чинників, які впливають на фармакологічну відповідь у кожного конкретного пацієнта. Урахування клінічно-неврологічних, соціально-демографічних, генетичних, імунологічних чинників дасть змогу обрати конкретний ЛЗ і режим дозування для кожного пацієнта, а це своєю чергою підвищить ефективність і безпечність лікування хворих із болем у спині.

Останнім часом стало відомо, що генетичні чинники можуть формувати різні варіанти фізіологічної відповіді на НПЗЗ. Поліморфізм генів зумовлює синтез ферментів зі зміненою активністю, що може впливати на фармакокінетику або фармакодинаміку ЛЗ, змінюючи ефективність і профіль токсичності. Такі «генетичні особливості» можуть визначати до 50,0% усіх атипичних фармакологічних відповідей – від повної неефективності ЛЗ до появи небажаних реакцій [1, 7]. Генетичні поліморфізми були описані для всіх етапів фармакокінетики та фармакодинаміки ЛЗ – абсорбції у шлунково-

кишковому каналі (ШКК), метаболізму різними печінковими ферментами, елімінації мембранними транспортерами, а також зміни фармакологічної активності взаємодії з фармакологічними мішенями.

Дослідження останніх років показують найбільш значущі зв'язки поліморфізму гена CYP2C9, що кодує основний фермент біотрансформації НПЗЗ в печінці – цитохром P4502C9 [2, 4]. Активність цитохрому P4502C9 у деяких людей може відрізнятися від такої у загальній популяції, що асоціюється з поліморфізмом гена CYP2C9. Так, існують мутантні алелі CYP2C9*2 і CYP2C9*3, за наявності яких активність ферменту знижена, що призводить до значного уповільнення метаболізму зазначених ЛЗ, підвищення ризику побічних ефектів, передозування ліків.

У разі виявлення алелі CYP2C9*1 (що вважається нормою) метаболізм цих ЛЗ не порушений, вони володіють достатньою ефективністю, а частота побічних явищ – на загальнопопуляційному рівні. Алель CYP2C9*2 (Arg144Cys) характеризується заміною тиміну на цитозин у положенні 430 (430C>T), що призводить до заміни амінокислоти аргініну на цистеїн у положенні 144. Алель CYP2C9*3 (Phe359Leu) відрізняється заміною цитозину на аденін у положенні 1075 (1075A>C), що призводить до заміни амінокислоти ізолейцину на лейцин у положенні 359. Хворих із мутантними алелями гена CYP2C9 називають «слабкими метаболізаторами», що спричинює високі концентрації ЛЗ у плазмі за призначення стандартних доз, а це збільшує ризик виникнення небажаних реакцій (зокрема, шлунково-кишкових кровотеч) і вимагає корекції доз у бік зменшення.

Крім цього, цитохром P4502C9 бере участь у метаболізмі не тільки НПЗЗ, але й багатьох інших ЛЗ – варфарину, бетаблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, торасеміду, блокаторів рецепторів ангіотензину, статинів (ловастатин і флувастатин), низки пероральних

цукрознижувальних, психотропних ЛЗ. Їх сумісне призначення перевагає ферментну систему цитохрому P450C9, що призводить до уповільнення швидкості метаболізму, зниження кліренсу ЛЗ (табл. 1) і більших значень максимальної концентрації ЛЗ в плазмі крові, особливо у носіїв алельних варіантів CYP2C9*2 та CYP2C9*3 [11]. Клінічними наслідками цього може бути виникнення побічних ефектів ЛЗ, наприклад, уражень ШКК. Найбільш клінічно значущі зміни виявлені у фармакокінетиці целекоксибу та флубіпрофену для носіїв CYP2C9*3. Із огляду на це, FDA внесли застереження в їх інструкції з рекомендаціями щодо використання половинних доз хворим із відомими мутантними алелями, або тим, хто раніше мав побічні ефекти після застосування ЛЗ, що метаболізуються цитохромом P450C9 (наприклад, варфарину, фенітоїну) [3, 5, 8, 9, 12–14].

Таблиця 1

Вплив генетичного поліморфізму CYP2C9 на фармакокінетику нестероїдних протизапальних засобів

Лікарський засіб	CYP2C9*2	CYP2C9*3
Целекоксиб	Не впливає	Значно знижує кліренс (на 32,0 % для гетерозигот і 76,0 % для гомозигот)
Диклофенак	Не впливає	Незначно знижує кліренс (на 5,0–15,0 %)
Ібупрофен	Незначно знижує кліренс (на 4,0–16,0 %)	Значно знижує кліренс для CYP2C9*3 (на 35,0 % для гетерозигот і 83,0 % для гомозигот) та для CYP2C8*3
Флубіпрофен	Не впливає	Значно знижує кліренс (на 50,0 %)
Лорноксикам	Даних немає	Значно знижує кліренс (на 40,0 %)
Піроксикам	Значно знижує кліренс (на 65,0 %)	Значно знижує кліренс (на 65,0 %)
Теноксикам	Значно знижує кліренс (на 30,0 %)	Значно знижує кліренс (на 45,0 %)
Напроксен	Даних немає	Не впливає

Незважаючи на велику кількість хворих, яких турбує гострий біль у спині, масове використання НПЗЗ для лікування, а також визнану важливість генетичних чинників у формуванні різних варіантів фізіологічної відповіді на лікарські засоби, інформації про значущість зв'язків поліморфізму гена CYP2C9 у доступній нам літературі недостатньо.

Мета дослідження. Дослідити поліморфізм CYP2C9 у хворих із гострим болем у спині та його вплив на ефективність лікування нестероїдними протизапальними засобами.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України

та міжнародних актів у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю гострого болю у спині різної локалізації (Настанова на засадах доказової медицини № 00883, створена DUODECIM Medical Publication, Ltd., дата останнього оновлення 30.06.2017) у дослідження залучено 93 хворих (60 жінок (64,5 %) і 33 чоловіки (35,5 %) віком від 45 до 60 років), яких обстежували та лікували в 2016–2017 рр. у медико-санітарній частині АТ «Мотор-Січ» (м. Запоріжжя). Серед них із гострим больовим синдромом було 48 жінок і 22 чоловіки, із загостренням хронічного больового синдрому – 12 жінок і 11 чоловіків, корінцевий синдром шийного рівня – у 2 жінок і 2 чоловіків, корінцевий синдром поперекового рівня – у 5 жінок і 2 чоловіків, а в решти хворих переважали м'язово-тонічні синдроми на ґрунті дегенеративно-дистрофічних змін хребта. Усім хворим із корінцевим болем проводили комп'ютерну томографію або магнітно-резонансну томографію, іншим – рентгенографію відділів хребта. Критеріями невключення у дослідження були специфічний біль у спині внаслідок онкоураження, інфекційних хвороб хребта, клінічно значущі стенози каналу хребта, за наявності яких застосовували епідуральні блокади.

Для порівняння ефективності лікування хворих рандомізованим способом поділили на дві групи: дослідну (ДГ) – 53 хворих (36 жінок і 17 чоловіків віком 45–60 років), що отримували лікування мелоксикамом 15,0 мг 1 раз на добу, та порівняльну (ПГ) – 40 хворих (24 жінки і 16 чоловіків віком 45–60 років), які вживали целекоксиб – 200,0 мг на добу впродовж 10 днів перебування в стаціонарі.

Оцінювання ефективності лікування передбачало суб'єктивну оцінку, а саме – заповнення пацієнтами до початку та на 10-й день лікування, а також на 30-й і 90-й день спостереження опитувальника (візуальна аналогова шкала болю (ВАШ)) зі статистичним опрацюванням результатів у обох групах.

Генетичне дослідження – визначення алельних варіантів CYP2C9*2 і CYP2C9*3 гена CYP2C9 – проводили у відділенні епігенетики Інституту геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова. Дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із застосуванням діагностичних наборів для виявлення поліморфізмів у геномі людини «SNP-експрес» виробництва НПФ «ЛИТЕХ» (м. Москва). Матеріалом для виділення ДНК слугувала цілісна венозна кров. Склад набору реагентів «SNP-експрес»: комплект на 100 досліджень і 20 контрольних зразків.

Оскільки дані, отримані з опитувальників, є порядковими ознаками, для порівняння груп за ступенем інтенсивності болю використовували непараметричний критерій Ф. Вілкоксона – Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні. Розподіл номінальних ознак порівнювали за допомогою критерію хі-квадрат із корекцією на неперервність Ф. Йєста. Кореляцію між числовими ознаками вивчали за допомогою непараметричного кореляційного коефіцієнта Ч. Спірмена.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері у програмному середовищі для статистичного аналізу R 3.4.3. Для побудови графіків користувались програмною бібліотекою ggplot2.

Результати дослідження та їх обговорення. Для з'ясування частоти генотипів CYP2C9 ми провели генетичний аналіз поліморфізмів гена. З'ясувалося, що для маркера CYP2C9(Arg144Cys) генотип Arg/Arg траплявся у 79,6 % випадків, генотип Arg/Cys – у 20,4 % випадків, жодного представника генотипу Cys/Cys не зафіксовано. За формулою Г. Х. Харді – В. Вайнберга виведено очікуване співвідношення генотипів 80,6 %:18,4 %:1,0 %. Відхилення від закону Г. Х. Харді – В. Вайнберга було в межах випадкового рівня, $p = 0,56$ (критерій χ^2 -квадрат). Це свідчить, що генотипна відмінність хворих із болем у спині за маркером CYP2C9(Arg144Cys) від звичайної популяції малоімовірна. У результаті порівняння інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою у хворих із генотипами Arg/Arg (середнє значення $6,62 \pm 2,06$ бала) і Arg/Cys (середнє значення $6,53 \pm 1,65$ бала) помітних відмінностей не зафіксовано ($p = 0,74$).

Для іншого аналізованого нами маркера CYP2C9(Leu369Leu) генотип Le/Le траплявся у 87,1 % випадку, генотип Le/Leu – у 12,9 % випадків, жодного випадку генотипу Leu/Leu не було. За формулою Г. Х. Харді – В. Вайнберга виведено очікуване співвідношення генотипів, яке становить 87,5 %:12,1 %:0,4 %. Відхилення від закону Г. Х. Харді – В. Вайнберга було в межах випадкового рівня, $p = 0,81$ (критерій χ^2 -квадрат). Це також свідчить, що генотипної відмінності хворих із болем у спині за маркером CYP2C9(Leu369Leu) від звичайної популяції немає.

На другому етапі дослідження проведено аналіз відповіді больового синдрому на лікування НПЗЗ залежно від поліморфізму гена CYP2C9.

Інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою у хворих із генотипами Le/Le (середнє значення $6,54 \pm 1,99$ бала) та Le/Leu (середнє значення $7,00 \pm 1,91$), істотно не відрізняється ($p = 0,55$). Генотип за маркером CYP2C9(Arg144Cys) також не виявляв впливу на інтенсивність болю, визначену за візуальною аналоговою шкалою ($p = 0,74$).

Гетерозиготи з мутантною алеллю за маркером CYP2C9(Arg144Cys), які вживали мелоксикам, демонстрували кращі темпи зменшення болю порівняно з гомозиготами без мутантних алелей як на 10-й, так і на 90-й день спостереження, однак відмінність не була статистично значущою (табл. 2). Гетерозиготи за CYP2C9(Leu369Leu), які вживали мелоксикам,

демонстрували кращу динаміку на 10-й день і на 90-й день, яка також не досягла статистичної значущості через невелику кількість пацієнтів, що одночасно отримували мелоксикам та були гетерозиготними за цією алеллю (див. табл. 2).

Залежність динаміки послаблення болю від генотипу у пацієнтів, що вживали целекоксиб, була подібною, але виявила достовірні відмінності. Так, гетерозиготи за CYP2C9(Arg144Cys), які вживали целекоксиб, мали достовірно кращу динаміку як на 10-й день лікування, так і на 90-й день спостереження ($p = 0,044$; $p = 0,048$ відповідно), гетерозиготи за CYP2C9(Leu369Leu) демонстрували кращу динаміку лише на 10-й день, що також досягала рівня статистичної значущості ($p = 0,043$) (див. табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка інтенсивності болю за шкалою ВАШ у хворих із генотипами CYP2C9 (Arg144Cys) та CYP2C9 (Leu369Leu) у відповідь на лікування нестероїдними протизапальними засобами

Лікарський засіб	Послаблення болю за шкалою ВАШ у групах CYP2C9(Arg144Cys) 1 2 vs 1 1, $\beta \pm SE$	Послаблення болю за шкалою ВАШ у групах CYP2C9(Leu369Leu) 1 2 vs 1 1, $\beta \pm SE$
Мелоксикам, 10 днів	$\beta = 0,41 \pm 1,55$, $p = 0,79$	$\beta = 0,48 \pm 1,60$, $p = 0,76$
Мелоксикам, 90 днів	$\beta = 1,60 \pm 1,54$, $p = 0,30$	$\beta = 2,37 \pm 1,59$, $p = 0,14$
Целекоксиб, 10 днів	$\beta = 0,48 \pm 1,54$, $p = 0,044$	$\beta = 0,55 \pm 1,59$, $p = 0,043$
Целекоксиб, 90 днів	$\beta = 1,57 \pm 1,55$, $p = 0,048$	$\beta = 2,40 \pm 1,59$, $p = 0,13$

Висновки. У кожного п'ятого хворого з гострим болем у спині є генотипи з мутантними алелями CYP2C9(Arg144Cys) та CYP2C9(Leu369Leu), а це означає наявність підвищеного ризику виникнення побічних ефектів лікування нестероїдними протизапальними засобами. Взаємозв'язок між генотипами CYP2C9(Arg144Cys), CYP2C9(Leu369Leu) і статистично значущою кращою відповіддю на 10-й день лікування целекоксибом свідчить про більшу ефективність целекоксибу у хворих, що мають патерн швидкої дії через повільну метаболізацію лікарських засобів, а також про вищий ризик виникнення побічних ефектів, особливо якщо целекоксиб призначати в комбінації з іншими лікарськими засобами, що метаболізуються CYP2C9.

Список літератури

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. 2-е изд. Москва: Гэотар-Мед; 2002. 447 с. (Bochkov NP. Clinical genetics. 2nd ed. Moscow: Geotar-Med; 2002. 447 p.) (Russian)
2. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. 3-е изд. Москва: Гэотар-Мед. 2006. 944 с. (Kukes VG. Clinical pharmacology. 3rd ed. Moscow: Geotar-Med; 2006. 944 p.) (Russian)
3. Леонова МВ, Алимova ЭЭ. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. Медицинский совет. 2018;21:204-209 (Leonova MV, Alimova EE.

- Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: existing problems for clinical practice. Meditsinsky Sovet. 2018;21:204-209) (Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-204-209>
4. Шварц ГЯ. Современные нестероидные противовоспалительные препараты. 2-е изд. Москва: Реафарм; 2004. 95 с. (Shvartz GJ. Modern non-steroidal antiinflammatory drugs. 2nd ed. Moscow: Reapharm; 2004. 95 p.) (Russian)
 5. Agúndez JAG, García-Martín E, Martínez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5(6):607-620. <https://doi.org/10.1517/17425250902970998>
 6. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain-diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. Lancet Neurol. 2010;9:807-819. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)
 7. Evans WE, Pharm D, McLeod HL. Pharmacogenomics - Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. N Engl J Med. 2003;348:538-549. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020526>
 8. Figueras A, Estany-Gestal A, Aguirre C, Ruiz B, Vidal X, Carvajal A et al. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. Pharmacogenet Genomics. 2016;26(2):66-73. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000186>
 9. Kim SH, Kim DH, Byeon JY, Kim YH, Kim DH, Lim HJ et al. Effects of CYP2C9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of celecoxib and its carboxylic acid metabolite. Arch Pharm Res. 2017;40(3):382-390. <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0861-2>
 10. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. JAMA. 1998;279(15):1200-1205. <https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>
 11. Martínez C, Blanco G, Ladero JM, García-Martín E, Diaz-Rubio M, Agúndez JA et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. Br J Pharmacol. 2004;141(2):205-208. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705623>
 12. Rollason V, Samer CF, Daali Y, Desmeules JA. Prediction by pharmacogenetics of safety and efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review. Current Drug Metabolism. 2014;15:326-343. <https://doi.org/10.2174/1389200215666140202214454>
 13. Sosters C, Gargallo C, Arroyo M, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(2):21-32. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.11.005>
 14. Wyatt JE., Pettit WL, Harirforoosh S. Pharmacogenetics of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Pharmacogenomics J. 2012;12:462-467. <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.40>

Стаття надійшла до редакції журналу 15.01.2020 р.

Поліморфізм CYP2C9 у хворих із гострим болем в спині та його вплив на ефективність лікування нестероїдними протизапальними засобами

І. Г. Маслова, Н. О. Михайловська, Т. М. Слободін

Вступ. Генетичні чинники можуть формувати різні варіанти фізіологічної відповіді на нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) – від повної неефективності до появи небажаних реакцій. Наявність мутантних алелей гена CYP2C9, що кодує основний фермент біотрансформації НПЗЗ в печінці – цитохрому P4502C9, зумовлює знижену його активність і уповільнений метаболізм НПЗЗ, підвищення ризику побічних ефектів, передозування ліків.

Мета. Дослідити поліморфізм CYP2C9 у хворих із гострим болем у спині та його вплив на ефективність лікування НПЗЗ.

Матеріали й методи. Для 93 хворих із гострим больовим синдромом і загостренням хронічного больового синдрому визначали алельні варіанти CYP2C9*2 і CYP2C9*3 гена CYP2C9 методом полімеразної ланцюгової реакції. Упродовж 10 днів хворі отримували лікування мелоксикамом (15,0 мг/добу) або целекоксибом (200,0 мг/добу). У 1-й, 10-й дні лікування проводили оцінку за допомогою візуальної аналогової шкали болю із подальшим статистичним опрацюванням результатів.

Результати. Для маркера CYP2C9(Arg144Cys) генотип Arg/Cys фіксували у 20,4 % випадків, генотипу Cys/Cys не виявлено. Для маркера CYP2C9(Leu369Leu) генотип Leu/Leu траплявся у 12,9 % випадків, генотипу Leu/Leu не виявлено. Гетерозиготи за CYP2C9(Arg144Cys) і CYP2C9(Leu369Leu) демонстрували швидші темпи послаблення болю порівняно з гомозиготами на 10-й день лікування зі статистичною значущістю для групи, що вживали целекоксиб.

Висновки. Частота генотипів із мутантними алелями CYP2C9(Arg144Cys) і CYP2C9(Leu369Leu) у нашій популяції становить близько 20,0 %. Генотипи CYP2C9(Arg144Cys), CYP2C9(Leu369Leu) зумовлювали достовірно кращу відповідь на 10-й день лікування целекоксибом.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, біль у спині, поліморфізм CYP2C9.

CYP2C9 Polymorphism Study in Patients with Acute Back Pain and its Impact on the Effectiveness of Treatment with the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

I. Maslova, N. Mykhailovska, T. Slobodin

Introduction. Genetic factors can generate different variants of physiological responses to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - from the complete ineffectiveness of medicines to the appearance of adverse reactions. The presence of mutant alleles of the gene CYP2C9, which codes for a basic enzyme in the biotransformation of NSAIDs in the liver, cytochrome P4502C9, leads to reduced activity and slow metabolism of NSAIDs, increases the risk of side effects, overdose. Therefore, the study of influence of CYP2C9 gene polymorphism in our population and its influence on the effectiveness of treatment of NSAIDs in acute back pain is important.

The aim of the study. To investigate the polymorphism of CYP2C9 in patients with acute back pain and its impact on the effectiveness of their treatment with the non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Materials and methods. The study involved 93 patients (60 women (64.5 %) and 33 men (35.5 per cent) aged 45 to 60 years) with acute pain syndrome and aggravation of chronic pain syndrome that were divided into two groups: 53 patients (36 women and 17 men aged 45-60 years) treated with meloxicam 15.0 mg 1 time per day and the comparative group of 40 patients (24 women and 16 men aged 45-60 years) who took celecoxib 200.0 mg/day for 10 days. Evaluation of efficiency was performed before and on the 1st, 10th day of treatment and at 30th, 90th days of observation using Visual Analogue Scale (VAS). All patients underwent a genetic test – the determination of the allelic variants CYP2C9*2 and CYP2C9*3 CYP2C9 gene with polymerase chain reaction (PCR). The data obtained were subject to statistical processing.

Results. For the marker of CYP2C9(Arg144Cys) genotype Arg/Arg was found in 79.6 % of cases, genotype Arg/Cys - 20.4 % of cases, and no representative of the genotype Cys/Cys was found. For the marker of CYP2C9(Ile369Leu) genotype Ile/Ile was found in 87.1 % of cases, the genotype Ile/Leu - 12.9 % of cases and no case of genotype Leu/Leu was found.

Heterozygotes for CYP2C9(Arg144Cys) and CYP2C9(Ile369Leu) taking meloxicam demonstrated the best rate of pain reduction compared with homozygotes as on the 10-th day of treatment, and on the 90th day of observation, but the difference was not statistically significant.

Heterozygotes for CYP2C9(Arg144Cys) and CYP2C9(Ile369Leu) who took celecoxib had a significantly better dynamics on the 10th day of treatment.

Conclusions. The genotype frequency of the CYP2C9 (Arg144Cys) and CYP2C9 (Ile369Leu) mutant alleles in our population is about 20.0 %. One in five patients with acute low back pain has genotypes with the CYP2C9 (Arg144Cys) and CYP2C9 (Ile369Leu) mutant alleles, which means there is an increased risk of side effects of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment.

Relationship between CYP2C9 (Arg144Cys), CYP2C9 (Ile369Leu) genotypes and statistically significant better response to 10-day celecoxib treatment has been established, indicating greater efficacy of celecoxib in patients with slow metabolism of medicine, and a higher risk of side effects, especially when celecoxib is given in combination with other drugs metabolized by CYP2C9.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, back pain, CYP2C9 polymorphism.