

УДК 615.065:615.035.2:615.276:575.113
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-409>



Оригинальная статья | Original article

Фармакогенетические особенности пациентов и риск развития нежелательных реакций при применении нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические случаи

А.С. Жирякова, Н.П. Денисенко[✉], А.В. Крюков, К.А. Акмалова, С.Н. Тучкова, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев

Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 123242, Российская Федерация

✉ Денисенко Наталья Павловна denisenkonp@rmapo.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Вариабельность ответа на применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов может быть обусловлена носительством генетических полиморфизмов, среди которых важную роль играют медленные аллельные варианты гена *CYP2C9*, а также изучается роль полиморфизмов генов *PTGS-1*, *PTGS-2*, кодирующих мишени НПВП, — циклооксигеназу (ЦОГ) 1 и 2 типов.

ЦЕЛЬ. На примере клинических случаев продемонстрировать вклад фармакогенетических особенностей пациента в развитие нежелательных реакций при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Рассмотрены два клинических случая, наблюдавшиеся на базе многопрофильного стационара г. Москвы. В первом случае у пациентки нейрохирургического отделения с диагнозом спондилодисцит возникли признаки снижения функции почек на фоне назначения кеторолака в течение 13 суток стационарного лечения. Во втором случае у пациентки, госпитализированной по поводу желудочно-кишечного кровотечения в связи с самостоятельным приемом кеторолака в течение 3 недель, потребовалось хирургическое вмешательство в объеме резекции желудка. У пациентов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявлены однонуклеотидные полиморфизмы генов *CYP2C9*2* rs179985, *CYP2C9*3* rs1057910, *PTGS1* rs10306135 и rs12353214, *PTGS2* rs20417.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Фармакогенетические особенности пациентов в совокупности с другими факторами (превышение рекомендованной длительности терапии кеторолаком, сопутствующие заболевания, межлекарственные взаимодействия, пожилой возраст) способствовали развитию нежелательных реакций при приеме кеторолака. У пациентки с нефротоксическими осложнениями были обнаружены генотип *CYP2C9*1/*2*, ассоциированный с замедленным метаболизмом НПВП, а также генотип СТ по *PTGS1* rs12353214, что может вызывать изменение активности фермента ЦОГ-1 и таким образом приводить к повышению риска развития нежелательных реакций при приеме НПВП. У пациентки с желудочно-кишечным кровотечением также были обнаружены генетические особенности ответа на НПВП — генотип *CYP2C9*1/*3*, ассоциированный с выраженным замедлением метаболизма НПВП, при наличии которого рекомендуется принимать минимальные дозы НПВП либо альтернативно метаболизирующиеся препараты этой группы.

ВЫВОДЫ. Для снижения риска развития нефротоксических осложнений и желудочно-кишечных кровотечений при назначении кеторолака необходимо строго соблюдать режим дозирования препарата, учитывать наличие у пациентов сопутствующих заболеваний, возможные межлекарственные взаимодействия, по-

© А.С. Жирякова, Н.П. Денисенко, А.В. Крюков, К.А. Акмалова, С.Н. Тучкова, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, 2024

тенизирующие нежелательные реакции, а также проводить фармакогенетическое тестирование, включая определение медленных аллельных вариантов гена *CYP2C9* и полиморфизма rs12353214 гена *PTGS1*.

Ключевые слова: *CYP2C9*; *PTGS*; нестероидные противовоспалительные препараты; кеторолак; нежелательные реакции; нефротоксичность; НПВП-гастропатия; желудочно-кишечное кровотечение; фармакогенетическое тестирование; клинический случай

Для цитирования: Жирякова А.С., Денисенко Н.П., Крюков А.В., Акмалова К.А., Тучкова С.Н., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Фармакогенетические особенности пациентов и риск развития нежелательных реакций при применении нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические случаи. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):178–189. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-409>

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда № 23-75-01137 (<https://rscf.ru/project/23-75-01137>).

Потенциальный конфликт интересов. Д.А. Сычев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2019 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Patients' Pharmacogenetic Characteristics and the Risk of Adverse Reactions to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Case Reports

Anna S. Zhiryakova, Natalia P. Denisenko✉, Alexander V. Kryukov, Kristina A. Akmalova, Svetlana N. Tuchkova, Karin B. Mirzaev, Dmitry A. Sychev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 123242, Russian Federation

✉ Natalia P. Denisenko denisenkonp@rmapo.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The variability in patient response to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may be due to genetic polymorphisms. Decreased-function or non-functional *CYP2C9* alleles are known to be significant contributors to response variability, and research is being conducted on the potential contribution of polymorphisms in the *PTGS1* and *PTGS2* genes that encode for the NSAID targets, cyclooxygenases 1 and 2.

AIM. This study aimed to demonstrate the contribution of pharmacogenetic characteristics to the development of adverse reactions to NSAIDs in clinical cases.

MATERIALS AND METHODS. This study reports two clinical cases observed in a multidisciplinary hospital in Moscow. The first case report demonstrates a neurosurgical patient with spondylodiscitis who showed signs of renal failure associated with ketorolac administration during 13 days of inpatient treatment. The second case report presents a patient with gastrointestinal bleeding that developed after 3 weeks of ketorolac self-administration and ultimately required gastric resection surgery. According to real-time polymerase chain reaction results, these patients have single-nucleotide polymorphisms, including rs179985 (*CYP2C9**2) and rs1057910 (*CYP2C9**3) in the *CYP2C9* gene, rs10306135 and rs12353214 in the *PTGS1* gene, and rs20417 in the *PTGS2* gene.

RESULTS. The described adverse reactions to ketorolac are attributable to the patients' pharmacogenetic characteristics and other factors (exceeding the recommended duration of ketorolac therapy, concomitant conditions, drug interactions, and older age). In the case of nephrotoxicity, the patient has the *CYP2C9**1/*2 genotype, which is associated with decreased NSAID metabolism. Additionally, this patient has the *PTGS1* (C>T) rs12353214 genotype, which may be associated with variations in the activity of cyclooxygenase 1 and may lead to an increased risk of adverse reactions to NSAIDs. In the case of gastrointestinal bleeding, the patient also has genetic characteristics that affect the response to NSAIDs, as the *CYP2C9**1/*3 genotype is associated with significantly decreased NSAID metabolism. Patients with this genotype should take the lowest doses or switch to alternatively metabolised NSAIDs.

CONCLUSIONS. To reduce the risk of nephrotoxicity and gastrointestinal bleeding in patients when prescribing ketorolac, healthcare providers should strictly follow the recommended dosing regimen and consider individual comorbidities and potential drug interactions that may potentiate adverse drug reactions. Additionally, patient risk management requires pharmacogenetic testing, including the determination of decreased-function or non-functional *CYP2C9* alleles and the rs12353214 polymorphism in the *PTGS1* gene.

Keywords: *CYP2C9*; *PTGS*; non-steroidal anti-inflammatory drugs; ketorolac; adverse drug reactions; nephrotoxicity; NSAID-induced gastrointestinal toxicity; gastrointestinal bleeding; pharmacogenetic testing; case report

For citation: Zhiryakova A.S., Denisenko N.P., Kryukov A.V., Akmalova K.A., Tuchkova S.N., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Patients' pharmacogenetic characteristics and the risk of adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs: case reports. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):178–189. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-409>

Funding. This study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation, project No. 23-75-01137 (<https://rscf.ru/en/project/23-75-01137>).

Disclosure. Dmitry A. Sychev has been a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2019. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на сегодняшний день занимают лидирующие позиции как одни из наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов (ЛП). Согласно опросам жителей США старше 18 лет, 63% человек принимали НПВП в течение последних 12 месяцев [1]. Механизм действия неселективных НПВП связан с ингибированием фермента циклооксигеназы 1 и 2 изоформ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), также известной под названием простагландин-эндопероксид-синтазы 1 и 2 (*PTGS1* и *PTGS2*), участвующей в биосинтезе простагландинов, которые играют ключевую роль во многих патофизиологических процессах, включая воспаление и боль [2].

Помимо терапевтических эффектов при применении препаратов группы НПВП может развиться широкий спектр нежелательных реакций (НР), среди которых немалая доля связана с нефро- и гастротоксичностью препаратов [2, 3]. Осложнения, ассоциированные с почечным повреждением, отмечаются у 1–4% пациентов, регулярно принимающих НПВП [2]. Механизм повреждающего действия НПВП на почки заключается в простагландин-зависимом снижении экскреции калия и натрия, повышении уровня артериального давления, внутрипочечной вазоконстрикции с гипоперфузией, в результате чего возникает задержка жидкости и гиперкалиемия [2].

В клинических рекомендациях Минздрава России (2020 г.)¹ указано, что острое повреждение почек (ОПП) — патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного

острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7 сут и характеризующееся быстрым (часы–дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности. Для диагностики ОПП следует пользоваться критериями Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO): нарастание уровня креатинина $\geq 26,5$ мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 ч, или нарастание уровня креатинина в 1,5 раза от исходного уровня в течение 7 сут, или объем мочи $<0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч [4].

Взаимосвязь между развитием ОПП и приемом НПВП подтверждена результатами исследования «случай–контроль», включающего более 380 тыс. жителей Великобритании, где было отмечено увеличение риска впервые диагностированного ОПП в 3 раза у принимающих НПВП пациентов по сравнению с общей популяцией [5].

НПВП-гастропатии — наиболее частые НР, возникающие при приеме НПВП, которые варьируют от диспептических проявлений до серьезных эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нередко сопровождающихся развитием желудочно-кишечных кровотечений, перфорацией стенки желудка и нарушением проходимости. Симптоматические или осложненные язвы ЖКТ возникают у каждого двадцатого пациента, принимающего НПВП, а среди пожилых — у каждого седьмого [6]. Зарегистрировано, что ежегодно в Великобритании от осложнений язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных

¹ Острое повреждение почек. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

с применением НПВП, погибает приблизительно 2000 пациентов, в США — 16 500 пациентов [7]. Вероятность развития серьезных НР (кровотечение, перфорация, нарушение проходимости ЖКТ) при регулярном приеме НПВП более чем в 4 раза превышает таковую в общей популяции и составляет 0,5–1,0 случая на 100 пациентов в течение года [8–10]. Также сообщается, что на фоне снижения частоты язв, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в связи с широким применением антихеликобактерной терапии в развитых странах превалируют повреждения ЖКТ, связанные именно с приемом НПВП [11, 12].

Для профилактики НПВП-гастропатии у пациентов, имеющих такие факторы риска поражения ЖКТ, как пожилой возраст, диспепсия, курение, прием глюкокортикоидов, наличие *H. pylori*, подтвержденное валидными методами, неселективные НПВП необходимо назначать совместно с ингибиторами протонной помпы либо отдавать предпочтение селективным НПВП. Выбор в пользу селективных НПВП должен быть у пациентов высокого риска, имеющих следующие факторы: язвенный анамнез, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация ЖКТ в анамнезе, прием низкодозовой ацетилсалициловой кислоты, других антиагрегантов или антикоагулянтов [9].

Эффективной медикаментозной профилактики возможных НПВП-ассоциированных НР со стороны почек не существует. Основным методом профилактики — учет факторов риска и, при возможности, их коррекция [9]. Наиболее значительными факторами, предрасполагающими к развитию почечного повреждения на фоне приема НПВП, являются артериальная гипертензия, гиповолемия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек и прием ряда ЛП: диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, некоторых антибиотиков, например аминогликозидов [9].

В связи с вышеизложенным особую роль приобретает изучение дополнительных факторов, предрасполагающих к развитию НР при применении НПВП, среди которых важное место занимают индивидуальные генетические особенности пациентов, связанные со скоростью биотрансформации ЛП данной группы и их механизмом действия.

Метаболизм большинства НПВП происходит с участием изоферментов цитохрома P-450, среди которых ведущая роль отводится изоферменту

CYP2C9 [13]. Существует ряд генетических полиморфизмов, влияющих на функциональную активность данного фермента и, как следствие, на концентрацию и на профиль эффективности и безопасности НПВП. Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) разработаны рекомендации, содержащие алгоритмы персонализации терапии отдельными препаратами группы НПВП в зависимости от генетических особенностей пациентов по гену CYP2C9 [13]. Консорциумом по каталогизации аллельных вариантов сообщается о существовании 85 аллельных вариантов гена CYP2C9. Наиболее часто встречающиеся аллели подразделяются на несколько подгрупп на основании их функциональной активности: с нормальной функцией (например, CYP2C9*1), со сниженной функцией (например, CYP2C9*2, *5, *8, *11) и с полным отсутствием функции (например, CYP2C9*3, *6, *13). Наиболее изученными в настоящее время являются CYP2C9*2 и CYP2C9*3². В отношении эффективности и безопасности НПВП продолжают изучаться и другие генетические маркеры, включая полиморфизмы гена CYP2C8, кодирующего одноименный фермент, вовлеченный в метаболизм некоторых НПВП (диклофенак, ибупрофен и напроксен), а также полиморфизмы генов PTGS1 и PTGS2, кодирующих мишени НПВП — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 соответственно. Докладной базой для CYP2C8, PTGS1 и PTGS2 пока недостаточно для разработки рекомендаций по тактике назначения НПВП [13].

Цель работы — на примере клинических случаев продемонстрировать вклад фармакогенетических особенностей пациента в развитие нежелательных реакций при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические случаи были отобраны в рамках одобренного этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России исследования (протокол от 29.09.2022 № 14). Пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, получение и хранение биологического материала.

У пациентов проводили забор венозной крови из локтевой вены в вакуумную пробирку VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия),

² Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB). Gene-specific information tables for CYP2C9. <https://www.pharmgkb.org/page/CYP2C9RefMaterials>

содержащую дикалиевую соль этилендиаминетрауксусной кислоты. Анализ образцов выполнен в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществляли с помощью набора реагентов «S-Сорб» для выделения ДНК на сорбенте («Синтол», Россия). Хранение образцов крови и ДНК осуществлялось при температуре -80°C вплоть до момента исследования. Определение носительства однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2C9*2* (C>T) rs179985, *CYP2C9*3* (A>C) rs1057910, *PTGS1* (A>T) rs10306135, *PTGS1* (C>T) rs12353214 и *PTGS2* (C>G) rs20417 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch System с программным обеспечением CFX Manager версии 3.0 (Bio-Rad, США) с использованием коммерческих наборов реагентов («Синтол», Россия; «ТестГен», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический случай 1

Пациентка К., 75 лет, поступила в нейрохирургическое отделение многопрофильного стационара г. Москвы 28.10.2022 с жалобами на общую слабость, боли в области позвоночника. Указанные жалобы появились в течение последних 1,5 месяцев. За медицинской помощью ранее обращалась и дважды находилась на стационарном лечении: с 22.09.2022 по 01.10.2022 по поводу дорсопатии поясничного отдела, осложненной спондилодисцитом, а с 02.10.2022 по 28.10.2022 получала лечение по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19 в связи с выявленным во время стационарного лечения положительным ПЦР на РНК SARS-CoV-2.

28.10.2022 пациентка переведена в нейрохирургическое отделение с верифицированным диагнозом: спондилодисцит на уровне L2–L3 позвонков, передний эпидурит на уровне L2–L4. Абсцесс поясничной мышцы слева и справа. Состояние после дренирования под контролем компьютерной томографии (КТ) абсцесса левой поясничной мышцы от 06.10.2022, правой поясничной мышцы от 07.10.2022. Абсцесс забрюшинного пространства слева, абсцесс области ягодичной мышцы слева. Состояние после дренирования под контролем мультиспиральной КТ от 24.10.2022. Сепсис.

Присборенамнезаязизниустановлено, что на следственность не отягощена, из сопутствующих хронических заболеваний — ревматоидный

артрит с поражением коленных суставов (терапию по поводу ревматоидного артрита не получает, прием препаратов ранее отрицает), гипертоническая болезнь 2 стадии, 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3 степени. При физикальном осмотре основных систем органов значимых отклонений не выявлено, температура тела $36,6^{\circ}\text{C}$. Уровень боли при поступлении (28.10.2022) по 10-балльной визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) — 5 баллов, что соответствует умеренно выраженной боли.

При оценке локального статуса: мочеиспускание по уретральному катетеру, моча желто-коричневого цвета, мутная.

Установлены 4 дренажные трубки: 2 в подвздошных областях, 1 в левой поясничной области паравертебрально, 1 в левой ягодичной области, кожные покровы вокруг без признаков воспаления, серозное отделяемое незначительное, с примесью крови.

При оценке неврологического статуса обращало на себя внимание снижение сухожильных рефлексов ног, нижний парапарез до 2–3 баллов, мимопопадание при выполнении пальценосовой пробы лежа.

При обследовании в клиническом анализе крови: гемоглобин 65 г/л, эритроциты $2,3 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $181 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $6,4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 68,3%, лимфоциты 21%, моноциты 9,1%, эозинофилы 1%, базофилы 0,6%.

В биохимическом анализе крови: С-реактивный белок (СРБ) 72 мг/л, креатинин 83,1 мкмоль/л, мочевины 4,6 ммоль/л, билирубин общий 11,2 мкмоль/л, глюкоза 8,0 ммоль/л, калий 3,2 ммоль/л.

При серологическом исследовании данных за ВИЧ-инфекцию, гепатит В, С, сифилис не получено.

Общий анализ мочи: удельный вес 1,025, pH 7,0, белок 0,7, эритроциты 100–200, лейкоциты 6,8 в поле зрения, эпителий — единично.

По данным КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: спондилодисцит в сегменте L2–L3. Антелистез L3. Нативно данных за наличие абсцессов в зоне стояния дренажей не получено.

В связи с болью пациентке был назначен кеторолак в дозе 60 мг внутримышечно (в/м) 1 раз/сут симптоматически. Общая длительность терапии кеторолаком составила 13 сут. Также пациентке были назначены следующие препараты: в качестве антигипертензивной терапии — моксонидин 0,4 мг 1 раз/сут внутрь на 10 сут, затем смена на комбинацию бисопролол 5 мг

2 раз/сут внутрь на 6 сут + нифедипин 20 мг 2 раз/сут внутрь 5 сут, смена на валсартан 160 мг 1 раз/сут внутрь 5 сут + торасемид 10 мг 1 раз/сут внутрь 4 сут; в качестве антисекреторной терапии – фамотидин 20 мг 1 раз/сут внутрь 14 сут; с целью коррекции гипокалиемии – калия хлорид 40 мг/мл 3200 мг + натрия хлорид 0,9% 400 мл 1 раз/сут внутривенно (в/в) капельно 6 сут; для терапии мочевого инфекции – фуразидин 100 мг 3 раза/сут внутрь 14 сут; в качестве терапии спондилодисцита – цефепим 2 г 2 раза/сут в/в капельно 4 сут, затем смена на комбинацию клиндамицин 600 мг 3 раза/сут в/в капельно 14 сут + пиперацillin/тазобактам 4,5 г 3 раза/сут в/в капельно 11 сут; продолжена антикоагулянтная терапия для профилактики тромбоза вен нижних конечностей, назначенная в предшествующую госпитализацию, в виде эноксапарина натрия 8000 анти-ХА МЕ на 2 сут, после чего он был отменен в связи с эпизодом макрогематурии. Спустя 4 сут антикоагулянтная терапия была вновь инициирована в прежнем объеме. В связи с гематурией был назначен этамзилат 250 мг в/в, затем в/м 3 раза/сут 3 сут.

На фоне проводимой терапии было отмечено нарастание уровня креатинина в течение 2,5 недель: 83,1 мкмоль/л от 28.10.2022 (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 60 мл/мин/1,73 м²); 107 мкмоль/л от 02.11.2022; 116 мкмоль/л от 07.11.2022; 119 мкмоль/л от 10.11.2022; 141 мкмоль/л от 14.11.2022 (СКФ по формуле CKD-EPI 31 мл/мин/1,73 м²). Также отмечалось повышение уровня белка в общем анализе мочи: от 30.10.2022 – 0,30 г/л; от 31.10.2022 – 1,00 г/л; от 07.11.2022 – 0,70 г/л; от 10.11.2022 – 0,50 г/л; от 14.11.2022 – 1,00 г/л при референсных значениях 0,00–0,15 г/л.

Далее 15.11.2022 на фоне консервативной терапии пациентка с положительной динамикой по основному заболеванию, уменьшением аксиальной вертеброгенной боли (отмечался регресс боли: по 10-балльной ВАШ 01.11.2022 – 7 баллов, 15.11.2022 – 4 балла) и отсутствием нарастания неврологического дефицита была выписана из стационара для продолжения лечения на амбулаторном этапе.

Пациентке в рамках научного исследования было проведено фармакогенетическое тестирование по *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *PTGS1* rs10306135, *PTGS1* rs12353214 и *PTGS2* rs20417. По результатам исследования установлено, что пациентка является носителем генотипа со сниженной

функцией *CYP2C9*1/*2*, то есть промежуточным метаболитатором с индексом активности 1,5. Данный генотип ассоциирован с незначительно замедленным метаболизмом НПВП. При генотипировании по полиморфизмам генов *PTGS1* и *PTGS2* у пациентки не обнаружено полиморфизмов *PTGS1* rs10306135 (генотип AA) и *PTGS2* rs20417 (генотип CC); обнаружен генотип СТ по *PTGS1* rs12353214, что может приводить к изменению активности фермента ЦОГ-1 и оказывать влияние на процесс образования арахидоновой кислоты и, соответственно, на ответ на терапию НПВП. Измененная активность ЦОГ-1 также может быть связана с повышением риска развития НР при приеме НПВП.

Клинический случай 2

Женщина 57 лет поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильного стационара г. Москвы 20.02.2023 с жалобами на черный стул, рвоту непереваренной пищей с прожилками крови, головокружение, слабость, гипотонию. Указанные жалобы появились в течение суток. Из анамнеза известно, что в течение последних 3 недель самостоятельно принимала кеторолак в таблетированной форме в разовой дозе 60 мг 1 раз в 2–3 дня в связи с болью в эпигастрии. За медицинской помощью ранее не обращалась. Госпитализирована в ОРИТ с клиническим диагнозом: желудочно-кишечное кровотечение неуточненное.

Из анамнеза жизни известно, что наследственность неотягощена. По данным амбулаторной карты пациентке ранее были установлены следующие диагнозы: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический геморрой; терапию не получает. Сопутствующие хронические заболевания – гипертоническая болезнь 3 стадии, 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 степени.

При физикальном обследовании основных систем органов серьезных отклонений выявлено не было. Температура тела 36,7 °С. При оценке локального статуса отмечалась болезненность при пальпации живота, а также тимпанический перкуторный звук над всей областью живота, симптомы раздражения брюшины отрицательные.

При поступлении был установлен назогастральный зонд – по зонду поступление непереваренной пищи с прожилками крови.

При обследовании в клиническом анализе крови от 20.02.2023: гемоглобин 83 г/л, эритроциты $2,5 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 740×10^9 /л, лейкоциты $12,6 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 83,2%, лимфоциты

9,9%, моноциты 2,6%, эозинофилы 1,1%, базофилы 0,9%, гематокрит 0,25, средний объем эритроцита 103,0 фл.

В биохимическом анализе крови: СРБ 45 мг/л, креатинин 95,4 мкмоль/л, мочевины 11,6 ммоль/л, билирубин общий 3,4 мкмоль/л, калий 5,2 ммоль/л, общий белок 55,0 г/л.

При серологическом исследовании данных за ВИЧ-инфекцию, гепатит В, С, сифилис не получено.

При эндоскопическом исследовании верхних отделов ЖКТ от 20.02.2023: в желудке — жидкость с примесью темных сгустков крови. Луковица двенадцатиперстной кишки деформирована, слизистая ее отечна, гиперемирована. По передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки определяется глубокая язва диаметром не менее 2,0 см, выполненная темными сгустками. По отмывании — дно язвы выполнено фибрином с наличием в проксимальном крае выступающего конусообразного пульсирующего сосуда диаметром более 3 мм. Заключение: язва деформированной луковицы двенадцатиперстной кишки F Ia, эндоскопический гемостаз. Дистальный эрозивный эзофагит.

По результатам дообследования был выставлен основной клинический диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, обострение. Язва деформированной луковицы двенадцатиперстной кишки F Ia, эндоскопический гемостаз от 20.02.2023. Эндоваскулярная эмболизация гастродуоденальной артерии от 20.02.2023.

Ввиду тяжести состояния, обусловленного состоявшимся желудочно-кишечным кровотечением, постгеморрагической анемией тяжелой степени (гемоглобин 63 г/л от 23.02.2023), состоянием после эмболизации гастродуоденальной артерии, а также сопутствующей патологией, пациентке назначены: инфузионная терапия с целью коррекции водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, антисекреторная терапия — омепразол 40 мг 2 раза/сут в/в, гемостатическая терапия — этамзилат 12,5% 4,0 мл 3 раза/сут в/в, викасол 3,0 мл 1 раза/сут в/м, транексамовая кислота 2000 мг/сут в/в капельно, коррекция анемии проводилась по показаниям, профилактика тромбоэмболических осложнений не проводилась ввиду состоявшегося кровотечения.

На фоне проводимой консервативной терапии отмечалась стабилизация состояния, при повторных эзофагогастродуоденоскопиях от 21.02.2023 и 22.02.2023 данных за рецидив кровотечения получено не было.

23.02.2023 зафиксирована рвота кровью, темно-коричневый стул. Проведено повторное эндоскопическое исследование, по результатам которого была выявлена поверхностная язва в препилорическом отделе желудка по большой кривизне — неправильной формы размерами (0,3–0,6)×1,2 см, дно покрыто фибрином. В полости луковицы двенадцатиперстной кишки кровь и крупные сгустки крови, фиксированные по передней и нижней стенкам, выходящие в желудок, из-под сгустков отмечено подтекание крови. Заключение: язва луковицы двенадцатиперстной кишки F Ib + F IIb, рецидив кровотечения. Эндоскопический гемостаз. Язвы луковицы двенадцатиперстной кишки F III. Язва желудка F III. Эрозивный бульбит.

24.02.2023 пациентке была проведена резекция желудка до 2/3. Учитывая повышение уровня СРБ до 95 мг/л (от 21.02.2023), лейкоцитов до $15 \times 10^9/\text{л}$ (от 21.02.2023), субфебрильную лихорадку до 37,8 °C (от 21.02.2023) и проведенное вмешательство на брюшной полости, 22.02.2023 пациентка проконсультирована клиническим фармакологом, и к терапии был добавлен препарат амоксициллин+клавулановая кислота в дозе 1,2 г 3 раза/сут в/в. Далее отмечалось нарастание уровня лабораторных маркеров воспаления (СРБ 95–138–278–347 мг/л, лейкоциты $15\text{--}17\text{--}13 \times 10^9/\text{л}$). По КТ органов грудной клетки от 27.02.2023: В нижней доле левого легкого участки инфильтрации легочной ткани. В заднебазальных отделах легких явления гиповентиляции. Пневматизация легочной ткани снижена. В плевральных полостях жидкость толщиной слоя справа до 22 мм, слева до 25 мм, в полости перикарда жидкости не выявлено. Заключение: КТ-картина левосторонней нижнедолевой пневмонии. Двусторонний гидроторакс. Гипостатические изменения в заднебазальных отделах. 27.02.2023 после повторной консультации клинического фармаколога и данных о наличии признаков пневмонии по результатам КТ органов грудной клетки была скорректирована антибактериальная терапия: отменен амоксициллин+клавулановая кислота и назначен цефоперазон+сульбактам в дозе 4 г 2 раза/сут в/в.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде нормализации уровня лейкоцитов, СРБ и температуры тела. Рентгенография органов грудной клетки от 06.03.2023: свежих очаговых и инфильтративных теней при настоящем исследовании не выявлено.

Лабораторные показатели от 07.03.2023: клинический анализ крови — гемоглобин

101 г/л, эритроциты $3,6 \times 10^{12}$ /л, средний объем эритроцита 86,5 фл, гематокрит 0,31, тромбоциты 808×10^9 /л, лейкоциты $8,6 \times 10^9$ /л; биохимический анализ крови — СРБ 79 мг/л, креатинин 86,0 мкмоль/л, мочевины 3,3 ммоль/л, билирубин общий 3,9 мкмоль/л, общий белок 57,7 г/л, калий 5,7 ммоль/л; железо (от 01.03.2023) 2,6 мкмоль/л.

При проведении рентгенографии пассажа контрастного вещества по кишечнику от 06.03.2023 отмечено, что основная часть контрастного вещества определяется в желудке и частично в двенадцатиперстной кишке. В желудке отмечаются признаки застоя: большое количество жидкого содержимого и слизи, область анастомоза представляется суженой. Дополнительных затеков не определяется.

07.03.2023 пациентка была выписана из стационара с положительной динамикой по основному заболеванию на фоне проведенного комплексного лечения.

Пациентке в рамках научного исследования было проведено фармакогенетическое тестирование по *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *PTGS1* rs10306135, *PTGS1* rs12353214 и *PTGS2* rs20417. По результатам исследования пациентка является носителем генотипа со сниженной функцией *CYP2C9*1/*3* — промежуточным метаболитом с индексом активности 1. Данный генотип ассоциирован с замедленным метаболизмом НПВП. Пациентам с указанным генотипом рекомендуется принимать минимальные рекомендованные инструкцией дозы НПВП с коротким периодом полувыведения либо использовать те препараты из группы НПВП, метаболизм которых не связан с ферментом *CYP2C9*. В отношении полиморфизмов генов *PTGS1*, *PTGS2* — у пациентки не обнаружено полиморфизмов *PTGS1* rs10306135 (генотип AA) и *PTGS2* rs20417 (генотип CC), *PTGS1* rs12353214 (генотип CC).

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные клинические случаи демонстрируют сложность выбора эффективной и безопасной обезболивающей терапии. При назначении НПВП должен учитываться ряд факторов: возраст, вес пациента, отягощенный анамнез в отношении желудочно-кишечной, сердечно-сосудистой, почечной, печеночной патологии, сопутствующая терапия с определением возможных межлекарственных взаимодействий. Необходимо придерживаться принципа назначения НПВП

в минимальной эффективной дозе на максимально короткий срок [9].

В рассмотренных случаях пациентки получали терапию кеторолаком в суточной дозе 60 мг длительно (в течение 13 сут и около 1 мес. соответственно). Данная продолжительность терапии не рекомендована в инструкции по медицинскому применению кеторолака (регламентирована длительность не более 2–5–10 сут в зависимости от производителя ЛП)³.

Кроме того, в обоих случаях у пациенток имелись другие факторы, увеличивающие риски развития НР при приеме НПВП. Так, в клиническом случае 1 у пациентки отмечалось нарастание уровня креатинина в динамике, что отражает выраженное снижение функции почек, тем не менее не достигающее диагноза ОПП, исходя из критериев KDIGO [4]. Возникшее состояние могло быть обусловлено комплексом причин. Помимо превышения длительности терапии кеторолаком, септическое состояние у пациентки также является предрасполагающим фактором к развитию ОПП. Согласно данным мультицентрового австралийского исследования выявлено, что за 5 лет среди 120 тыс. пациентов, находившихся в ОРИТ, сепсис был диагностирован у 27,8%, ОПП — у 36,1%, а ОПП, ассоциированное с септическим состоянием, — у 11,7%, что свидетельствует о том, что приблизительно у 40% пациентов с сепсисом развивается ОПП [14].

Необходимо отметить имевшее место межлекарственное взаимодействие между эноксапином натрия, кеторолаком и торасемидом. Согласно данным интернет-ресурса Drug Interactions Checker⁴ межлекарственное взаимодействие назначенных пациентке препаратов кеторолак + эноксапарин натрия является серьезным, межлекарственные взаимодействия между препаратами кеторолак + торасемид и кеторолак + валсартан — умеренными. У пациентов с нарушением функции почек в случае одновременного приема эноксапарина натрия и кеторолака возрастает нефротоксическое действие этих препаратов, что приводит к повышению уровня креатинина крови в результате снижения фильтрационной способности почек, нередко вплоть до развития ОПП. Также в связи с увеличением экспозиции эноксапарина натрия в сыворотке крови возможно развитие геморрагических осложнений, что и произошло у пациентки К. в виде макрогематурии. Взаимодействие между кеторолаком и валсартаном

³ <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

⁴ Drugs Interaction Checker. https://www.drugs.com/drug_interactions.html

и кеторолаком и торасемидом заключается в ингибировании кеторолаком ЦОГ-1 и ЦОГ-2 индуцированного синтеза простагландина Е2 и простаглицлина, которые участвуют в регуляции тонуса почечных артериол и, следовательно, влияют на фильтрационную функцию почек [5]. Помимо прочего, такой немодифицируемый фактор риска как возраст оказывает непосредственное влияние на все этапы метаболизма ЛП. Поэтому прием НПВП и одновременное снижение почечной функции, ассоциированное с нефросклеротическими изменениями и наличием гипертонической болезни у пациентки К., увеличивают риск нефротоксичности НПВП, проявления которой могут варьировать, по данным литературы, от повышения уровня креатинина в сыворотке крови до почечного папиллярного некроза и острой почечной недостаточности [5].

В клиническом случае 2 у пациентки также имелось превышение регламентированной длительности терапии кеторолаком. Пациентка отмечала боль в эпигастрии, в связи с чем самостоятельно инициировала прием НПВП, что может свидетельствовать либо об уже имевшемся на момент начала терапии поражении слизистой верхних отделов ЖКТ, либо о функциональном характере боли.

Необходимо отметить, что генетические особенности пациентов также играют важную роль в возможном развитии НР при приеме НПВП. На основании комбинации обнаруженных аллелей определяется генотип, который используется для прогнозирования фенотипа пациента. В настоящее время выделяют три фенотипические группы *CYP2C9*: нормальный метаболизатор — носитель диплотида *CYP2C9*1/*1*, промежуточный метаболизатор — диплотида *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3* или *CYP2C9*2/*2* и медленный метаболизатор — носитель диплотида *CYP2C9*2/*3* или *CYP2C9*3/*3* [13]. Кроме того, согласно индексу активности, промежуточные метаболизаторы подразделяются на 2 подгруппы: индекс активности 1,5 характерен для диплотида *CYP2C9*1/*2*, индекс активности 1 отмечается у носителей диплотида *CYP2C9*1/*3*, *CYP2C9*2/*2*.

На основании метаанализа данных исследований по фармакогенетике НПВП Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики предложены терапевтические рекомендации по дозированию НПВП в зависимости от генотипа по *CYP2C9* [13]. Для промежуточных метаболизаторов по *CYP2C9* с индексом активности 1,5, что соответствует незначительно снижению метаболизму субстратов, рекомендуется

терапия НПВП, аналогичная таковой у нормальных метаболизаторов — в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению препарата, инициация терапии с рекомендуемой начальной дозы. Для подгруппы промежуточных метаболизаторов с индексом активности 1, соответствующим умеренно снижению метаболизму субстратов *CYP2C9*, рекомендуется начинать терапию со сниженной дозы относительно рекомендуемой в инструкции по медицинскому применению начальной дозы либо выбирать альтернативный препарат из группы НПВП, метаболизм которого менее зависит от фермента *CYP2C9*, например напроксен, эторикоксиб, диклофенак [13].

Опираясь на данные Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики, у медленных и промежуточных метаболизаторов с индексом активности 1 можно ожидать заметного замедления биотрансформации НПВП, а также выраженного удлинения периода полувыведения препарата и увеличения его концентрации в плазме крови, что может увеличить тяжесть и/или вероятность развития НР.

У обоих пациенток в представленных клинических случаях по результатам фармакогенетического тестирования можно прогнозировать сниженную активность фермента *CYP2C9* ввиду носительства в первом случае аллельного варианта *CYP2C9*2* с низкой функциональной активностью, что могло внести вклад в нарастание уровня креатинина во время терапии кеторолаком, во втором случае — нефункционального аллеля *CYP2C9*3*, влияющего на риск развития НР со стороны ЖКТ [15]. Тем не менее необходимо отметить, что по фенотипу, определенному на основании генотипа *CYP2C9*1/*2*, пациентка К. (клинический случай 1) относится к промежуточным метаболизаторам с индексом активности 1,5, которым не рекомендуется коррекция дозы в связи с незначительно замедленной скоростью биотрансформации НПВП [13]. При увеличении объема накопленной доказательной базы для данного фенотипа эта рекомендация может быть изменена. У данной пациентки также имеется генетический полиморфизм *PTGS1* rs12353214, влияние которого на ответ на терапию НПВП может быть клинически значимым и является на сегодняшний день предметом изучения.

Для пациентки, имеющей значительно замедленный метаболизм НПВП (клинический случай 2), в рекомендациях Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики

предполагается коррекция либо дозы НПВП, либо выбор препарата, не метаболизирующегося с участием CYP2C9.

Отметим, что основным путем биотрансформации кеторолака является конъюгация с глюкуроновой кислотой, дополнительным — Р-гидроксилирование [16]. CYP2C9 не является ферментом метаболизма кеторолака, тем не менее существуют отдельные исследования о связи эффективности и безопасности кеторолака с носительством полиморфизмов CYP2C9 [17].

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение фармакогенетических предикторов НР кеторолака, что внесет вклад в разработку генетических панелей по персонализации выбора НПВП для пациентов, которым назначаются данные препараты [18]. В настоящее время происходит накопление доказательной базы в отношении использования фармакогенетического тестирования для оптимизации терапии боли препаратами из группы НПВП, опиоидными анальгетиками, антиконвульсантами, антидепрессантами, с изучением фармакокинетических маркеров — полиморфизмов генов цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6, CYP1A2 и др.), полиморфизмов генов, кодирующих глюкуронилтрансферазу (UGT1A6, UGT1A3, UGT2B7 и др.), транспортеры лекарственных препаратов (ABCB1, SLCO1B1 и др.), а также полиморфизмов генов, кодирующих фармакодинамические молекулы-мишени (PTGS1, PTGS2, OPRM1, COMT и др.) [19–21].

В рассмотренных нами клинических случаях было проанализировано ограниченное число фармакогенетических маркеров у пациентов. Расширение панели полиморфизмов генов, а также проведение полногеномных исследований у пациентов с развившимися НР будет способствовать разработке персонализированного подхода к назначению обезболивающих препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные клинические случаи демонстрируют необходимость учета следующих факторов при назначении НПВП: клиническо-демографические (пол, вес, возраст пациента), функциональное состояние органов и систем, коморбидность, межлекарственные взаимодействия, предполагаемая длительность терапии. В условиях доступности важным будет анализ данных об индивидуальных генетических особенностях пациентов, связанных с ответом на лекарственную терапию. При назначении кеторолака необходимо уделять пристальное внимание соблюдению рекомендованного инструкцией к медицинскому применению режима дозирования препарата, учету межлекарственных взаимодействий, потенцирующих НР — нефротоксичность и желудочно-кишечные кровотечения, а также проводить фармакогенетическое тестирование пациентов, включая определение медленных аллельных вариантов гена CYP2C9 и полиморфизма rs12353214 гена PTGS1.

Литература/References

1. Cryer B, Barnett MA, Wagner J, Wilcox CM. Overuse and misperceptions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Am J Med Sci*. 2016;352(5):472–80.
<https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.08.028>
2. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114147.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
3. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857.
<https://doi.org/10.1136/bmj.i4857>
4. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138.
<https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
5. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):531–9.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.12.005>
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520–8.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200011233432103>
7. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999;340(24):1888–99.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199906173402407>
8. Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective — 1997. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical

- Information System. *J Rheumatol Suppl.* 1998;51:8–16. PMID: 9596549
9. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология.* 2018;56:1–29. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical guidelines. Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:1–29 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
 10. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2008;118(18):1894–909.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087>
 11. Jafar W, Jafar AJN, Sharma A. Upper gastrointestinal haemorrhage: an update. *Frontline Gastroenterol.* 2016;7(1):32–40.
<https://doi.org/10.1136/flgastro-2014-100492>
 12. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(4):643–63.
<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.08.001>
 13. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):191–200.
<https://doi.org/10.1002/cpt.1830>
 14. Гельфанд БР, ред. *Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение.* М.: Медицинское информационное агентство; 2017. Gelfand BR, ed. *Sepsis: classification, clinical diagnostic concept and treatment.* Moscow: Medical Information Agency; 2017 (In Russ).
 15. Figueiras 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>
 16. Brocks DR, Jamali F. Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine. *Clin Pharmacokinet.* 1992;23(6):415–27.
<https://doi.org/10.2165/00003088-199223060-00003>
 17. Muradian A, Sychev D, Blagovestnov D, Sozava Z, Akmalova K, Zastrozhin M, et al. The effect of CYP2D6 and CYP2C9 gene polymorphisms on the efficacy and safety of the combination of tramadol and ketorolac used for postoperative pain management in patients after video laparoscopic cholecystectomy. *Drug Metab Pers Ther.* 2022;37(1):27–34.
<https://doi.org/10.1515/dmpt-2021-0112>
 18. Леонова МВ, Алимова ЭЭ. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. *Медицинский Совет.* 2018;(21):204–9. Leonova MV, Alimova EE. Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: existing problems for clinical practice. *Medical Council.* 2018;(21):204–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-204-209>
 19. Agulló L, Aguado I, Muriel J, Margarit C, Gómez A, Escorial M, et al. Pharmacogenetic guided opioid therapy improves chronic pain outcomes and comorbid mental health: a randomized, double-blind, controlled study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10754.
<https://doi.org/10.3390/ijms241310754>
 20. Zobdeh F, Eremenko II, Akan MA, Tarasov VV, Chubarev VN, Schiöth HB, Mwinyi J. Pharmacogenetics and pain treatment with a focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antidepressants: a systematic review. *Pharmaceutics.* 2022;14(6):1190.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061190>
 21. Hamilton WG, Gargiulo JM, Reynolds TR, Parks NL. Prospective randomized study using pharmacogenetics to customize postoperative pain medication following hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2022;37(6S):S76–S81.
<https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.02.037>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.С. Жирыкова — идея исследования, обобщение и интерпретация результатов, сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Н.П. Денисенко — обсуждение и интерпретация результатов, написание отдельных разделов, редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; А.В. Крюков — участие в разработке концепции исследования, анализ и обобщение результатов, редактирование текста рукописи; К.А. Акмалова — сбор

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anna S. Zhiryakova developed the study idea, summarised and interpreted the results, collected and analysed literature data, drafted the manuscript, and approved the final version for publication. Natalia P. Denisenko discussed and interpreted the results, drafted individual sections of the manuscript, edited the manuscript, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. Alexander V. Kryukov conceptualised the study, analysed and summarised the results, and edited the manuscript. Kristina A. Akmalova collected and analysed literature

и анализ данных литературы, интерпретация результатов; *С.Н. Тучкова* — сбор и систематизация данных литературы, обобщение и анализ результатов; *К.Б. Мирзаев* — участие в разработке концепции исследования, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Д.А. Сычев* — участие в разработке концепции исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Согласие пациентов. Получено информированное согласие пациентов на обработку персональных данных, включая сбор, накопление, хранение, обновление, изменение, использование, передачу по сетям связи, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

data, interpreted the results. *Svetlana N. Tuchkova* collected and analysed literature data, analysed and summarised the results. *Karin B. Mirzaev* conceptualised the study, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. *Dmitry A. Sychev* conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication.

Informed consent. The patients have given informed consent for the processing of their personal data, including collection, accumulation, storage, updating, modification, use, transmission over communication networks, and publication of personal medical information in anonymised form.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Жирякова Анна Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>

Денисенко Наталья Павловна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

Крюков Александр Валерьевич, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>

Акмалова Кристина Анатольевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

kriistinkaa@mail.ru

Тучкова Светлана Николаевна

Scopus ID: [58571704600](https://orcid.org/0000-0003-3505-8520)

Мирзаев Карин Бадавиевич, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН,

д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Anna S. Zhiryakova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>

Natalia P. Denisenko, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

Alexander V. Kryukov, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>

Kristina A. Akmalova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

Svetlana N. Tuchkova

Scopus ID: [58571704600](https://orcid.org/0000-0003-3505-8520)

Karin B. Mirzaev, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

Dmitry A. Sychev, Academician of the Russian Academy of Science, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Поступила 27.11.2023

После доработки 16.01.2024

Принята к публикации 06.03.2024

Online first 26.03.2024

Received 27 November 2023

Revised 16 January 2024

Accepted 6 March 2024

Online first 26 March 2024