

Фармакогенетические предикторы безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов

**Жирякова А. С.¹, Денисенко Н. П.¹, Крюков А. В.^{1,2}, Матвеев А. В.¹,
Мирзаев К. Б.¹, Сычёв Д. А.¹**

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Аннотация. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) входят в число наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов, вместе с тем их применение может быть ассоциировано с развитием многочисленных нежелательных реакций (НР). Цель работы: проанализировать данные исследований, в которых изучалось влияние фармакогенетических особенностей пациентов на безопасность терапии НПВП. Результаты ряда работ показывают, что профиль безопасности НПВП может быть связан с носительством полиморфизмов генов *CYP2C9*, *CYP2C8*, *PTGS1* и *PTGS2*. Частота встречаемости аллельных вариантов данных генов варьирует в зависимости от этнической принадлежности индивидуумов. Таким образом, разработка персонализированного подхода к лечению пациентов с учётом их генетических, клинико-демографических, этнических особенностей позволит повысить безопасность терапии НПВП.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; нежелательные реакции; фармакогенетика; *CYP2C9*; *CYP2C8*; *PTGS1*; *PTGS2*

Для цитирования:

Жирякова А. С., Денисенко Н. П., Крюков А. В., Матвеев А. В., Мирзаев К. Б., Сычёв Д. А. Фармакогенетические предикторы безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(1):31–36. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-1-31-36>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 15 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Pharmacogenetic predictors of the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Zhiryakova AS¹, Denisenko NP¹, Kryukov AV^{1,2}, Matveev AV¹, Mirzaev KB¹, Sychev DA¹

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² — State Budgetary Institution of Department of Health of Moscow "Municipal Clinical Hospital No.15 named after O. M. Filatov of Department of Health of Moscow", Moscow, Russia

Abstract. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most frequently prescribed medications; however, their use may be associated with the development of numerous adverse reactions. Purpose of work: to analyze the data of studies, in which the influence of pharmacogenetic features of patients on the safety of NSAID therapy was studied. The results of numerous studies show that the safety of NSAIDs may be associated with the *CYP2C9*, *CYP2C8*, *PTGS1* and *PTGS2* polymorphisms. The allele frequency of these genes varies in different ethnic groups. Thus, the development of a personalized approach based on genetic, clinical and demographic, and ethnic factors of patients will improve the safety of NSAID therapy.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; adverse reactions; pharmacogenetics; *CYP2C9*; *CYP2C8*; *PTGS1*; *PTGS2*

For citations:

Zhiryakova AS, Denisenko NP, Kryukov AV, Matveev AV, Mirzaev KB, Sychev DA. Pharmacogenetic predictors of the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2022;(1):31–36. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-1-31-36>

Received: December 09, 2022. **Accepted:** December 15, 2022. **Published:** December 25, 2022.

Введение / Introduction

На сегодняшний день нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) входят в число одних из наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов (ЛП) ввиду их выраженного противовоспалительного, жаропонижающего и анальгетического эффектов [1].

Фармакоэпидемиологические исследования показывают, что применение НПВП среди населения ежегодно возрастает. Согласно ежегодному опросу о состоянии здоровья (National Health Interview Survey (NHIS)) 2010 г., в США за прошедшие 5 лет потребление аспирина и НПВП увеличилось на 57 % и 41 % соответственно [2]. Телефонные опросы потребителей безрецептурных НПВП в США показали, что препараты часто принимались ненадлежащим образом, при этом 26 % респондентов превышали рекомендуемые дозы [3].

Однако, несмотря на широкое применение, длительное использование НПВП ассоциировано с развитием многочисленных нежелательных реакций (НР), среди которых: гастроэнтеротоксичность, почечное повреждение, гепатотоксичность [4], увеличение сердечно-сосудистого риска и др. [5, 6]. Наиболее серьёзной НР, возникающей на фоне приёма НПВП, является язвенно-эрозивное действие, проявляющееся эрозивным и/или язвенным поражением желудка, двенадцатиперстной кишки, которые зачастую манифестируют жизнеугрожающими осложнениями в виде желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) и перфорации [7]. *Moore N и соавт.* отмечают, что НПВП являются одними из наиболее изученных препаратов с точки зрения безопасности, и изучение связи применения НПВП с развитием кровотечений из верхних отделов ЖКТ стало основой для зарождения фармакоэпидемиологии, в то время как талидомидовая трагедия положила начало фармаконадзору [8]. Известно, что при применении НПВП у пациентов риск желудочно-кишечных кровотечений из пептической язвы возрастает примерно в 2–4 раза и составляет 0,2–1,9 % в год [9]. Опасность подобных осложнений у пациентов, использующих НПВП, более чем в 4 раза выше в сравнении с общей популяцией, составляющей 0,5–1 случай на 100 больных в течение года [10]. В Великобритании частота госпитализаций по поводу неварикозного кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта составляет около 85–100 тыс. в год [11].

На эффективность и безопасность терапии НПВП, наряду с клиническими, демографическими и другими факторами, оказывают влияние генетические особенности человека, такие как наличие полиморфизмов генов семейства цитохрома P450 2C9 и 2C8 (*CYP2C9*, *CYP2C8*), кодирующих ферменты, участвующие в процессах биотрансформации, и генов, кодирующих основной фермент превращения арахидоновой кислоты — циклооксигеназу 1-го и

2-го типов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). При этом в первом случае вариативность ответа на фармакотерапию НПВП связана с изменением фармакокинетических особенностей препарата, во втором — с изменением фармакодинамики (ФД) ЛП [4].

Влияние полиморфизмов генов цитохрома P450 2C9 на фармакокинетику нестероидных противовоспалительных препаратов / Effect of cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Известно, что метаболизм подавляющего большинства НПВП осуществляется в печени под влиянием изоферментов цитохрома P450, из которых наибольшее значение имеет *CYP2C9* [12]. Также в метаболизме некоторых НПВП принимает участие *CYP2C8*. Изофермент *CYP2C9* в организме представлен в виде 490 аминокислотных остатков молекулярной массой 55 кДальтон. Ген, кодирующий *CYP2C9*, локализован на 10-й хромосоме (10q24,1-24,3) [13]. Генетические полиморфизмы оказывают значительное влияние на функциональную активность ферментов *CYP2C9* и *CYP2C8*, что сказывается на особенностях фармакокинетики НПВС и тем самым может влиять на профиль эффективности и безопасности данной группы препаратов [12]. Согласно ряду литературных данных, на настоящий момент наиболее частые аллели данного гена классифицируются по функциональным группам следующим образом: экстенсивный (нормальный) (*CYP2C9*1*), медленный аллельный вариант, кодирующий фермент с низкой метаболической активностью (например, *CYP2C9*2*, *5, *8, *CYP2C8*3*), нефункционирующие аллели (*CYP2C9*3*, *6) [12, 13]. Наиболее изученными с точки зрения клинического значения в отношении ответа на терапию НПВП являются *CYP2C9*2* rs179985, *CYP2C9*3* rs1057910 и *CYP2C8*3* rs10509681, *CYP2C8*3* rs11572080 [12, 14, 15]. Показано, что у носителей медленных аллельных вариантов вышеуказанных генов снижается скорость метаболизма НПВП, что приводит к повышению плазменной концентрации НПВП, что, в свою очередь, сопряжено с увеличением риска развития НР. *Martinez C и соавт.* сообщают, что носительство аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* на фоне приёма НПВП увеличивало риск ЖКК в 2,5 раза [16]. В работе *Pilotto A и соавт.* [17] было обнаружено, что у пациентов с эндоскопически подтверждённым ЖКК, которое было вызвано приёмом ЛП из группы НПВП, полиморфизмы *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* встречались чаще, чем у пациентов контрольной группы. Наконец, по данным исследования *Agundez JA и соавт.*, носительство аллельного варианта *CYP2C9*2* было ассоциировано с риском гастропатии при приёме любых НПВП [18]. Результаты проведённых фармакогенетических исследований легли в основу метаанализа и систематического обзора, а также рекомендаций по коррекции дозы некоторых

НПВП (целекоксиб, флурбипрофен, ибупрофен, лорноксикам, мелоксикам, пироксикам, тенокси-кам) и выбору препарата внутри группы, опубликованных в 2020 году Консорциумом по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) [14].

Частота встречаемости аллельных вариантов генов биотрансформации ЛП может значительно различаться у лиц разной этнической принадлежности. По данным отечественных работ, среди населения Российской Федерации (РФ) отмечается вариабельность частоты встречаемости вариантов гена *CYP2C9*. У русских и армян, представляющих европеоидную расу, частота встречаемости *CYP2C9*2* значительно выше, чем у представителей монголоидной расы, например якутов, бурятов, тувинцев. В это же время у народов Северного Кавказа (черкесов, аварцев, лакцев) превалирует аллельный вариант *CYP2C9*3* [19].

Денисенко Н. П. и соавт. в своём исследовании сообщают, что распределение аллельных вариантов *CYP2C8*3* (*rs10509681*, *rs11572080*) среди народов Северного Кавказа в целом аналогично таковому у европейцев (приблизительно 11,5 %). Среди осетин и русских частота встречаемости вышеуказанных полиморфизмов *CYP2C8*3* была в среднем ниже — около 7 % (различия не достоверны), что соответствует данным для народов Азии и Африки [12, 20].

Влияние полиморфизмов генов ЦОГ на фармакодинамику нестероидных противовоспалительных препаратов / The effect of COX gene polymorphisms on the pharmacodynamics of nonsteroidal antiinflammatory drugs

Среди группы НПВП выделяют подгруппы в зависимости от отношения к ферменту ЦОГ: неселективные ингибиторы ЦОГ (ибупрофен, диклофенак, индометацин, кеторолак), преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, лорноксикам, нимесулид), селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб) [21]. Механизм действия НПВП связан ингибированием активности ЦОГ и тем самым блокирует цепочку реакций превращения арахидоновой кислоты в простагландины.

Гены, кодирующие ЦОГ-1 и ЦОГ-2, — *PTGS1* и *PTGS2* соответственно. Последние, наряду с *CYP2C8* и *CYP2C9*, могут иметь значение в изменении терапевтического ответа на НПВП [22]. Имеется ряд противоречивых данных, демонстрирующих роль полиморфизмов *PTGS1* и *PTGS2* в эффективности и безопасности НПВП. Так, согласно некоторым исследованиям, китайские пациенты с генотипом *CC PTGS1 rs1330344*, перенёвшие ишемический инсульт и получавшие аспирин, входили в группу высокого риска развития сосудистых осложнений [23]. В других работах сообщается, что у пациентов с аллельными вариантами *PTGS2*, получавших терапию селективными ингибиторами ЦОГ-2, регистрировалось снижение

выраженности анальгетического эффекта последних [22]. Изучение вариантов *PTGS1 rs10306135* и *PTGS1 rs12353214* показало, что наибольшая частота встречаемости *PTGS1 rs10306135* была у осетин — 10,6 % случаев, у русских и кабардинцев она составляла 5,9 и 5,3 % соответственно, наименьшая частота была у балкарцев — 1,1 %. Распространённость варианта *PTGS1 rs12353214* была наибольшей среди русских — 19,1 %, и значительно реже данный аллельный вариант встречался среди кавказских народов: у кабардинцев — 10,8 %, балкарцев — 9,4 %, осетин — 9,2 % [22]. В отношении частоты *PTGS2 rs20417* показано, что реже всего этот аллельный вариант встречался среди русских — 0,4 %, в то время как у балкарцев частота составляла 5,0 % [22].

В работе зарубежных авторов *St Germaine CG и соавт.* также изучались *PTGS1 rs10306135* и *PTGS1 rs12353214* и ими была показана ассоциация носительства данных полиморфизмов с риском кардиотоксичности при приёме НПВП [24].

Однако на сегодняшний день этих данных недостаточно для индивидуализации терапии НПВП на основе изучения *PTGS1* и *PTGS2*.

Таким образом, на сегодняшний день накоплены данные многочисленных исследований, в которых показана роль фармакогенетических особенностей пациентов в фармакологическом ответе на терапию НПВП [14].

Имеются данные отдельных проспективных исследований, в которых сравнивались персонализированный и стандартный подходы, где были показаны преимущества фармакогенетического подхода. *Hamilton WG и соавт.* в проспективном рандомизированном исследовании сообщают, что в группе пациентов, у которых обнаруживались генетические полиморфизмы *CYP2C9* и которые принимали стандартную анальгетическую терапию по поводу послеоперационного болевого синдрома, отмечалась более выраженная интенсивность боли и потребовалось большее количество анальгезирующих препаратов, в том числе опиоидных анальгетиков, в сравнении с группой пациентов с аналогичным генотипом, но получавших персонализированную терапию НПВП согласно результатам проведённого фармакогенетического тестирования [26].

Таким образом, фармакогенетика представляет собой область медицины, интерес к которой непрерывно растёт [25]. С учётом высокой генетической гетерогенности многонационального населения России, выявление характера носительства фармакогенетических маркеров в этнических группах остаётся важной задачей, особенно в условиях перехода к персонализированной медицине [15]. Персонализированный подход к применению препаратов из группы НПВП с учётом данных фармакогенетического тестирования будет способствовать повышению эффективности и безопасности терапии у пациентов различного профиля [12].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Участие авторов. *Жирыкова А. С.* — сбор, анализ и систематизация данных литературы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; *Денисенко Н. П.* — разработка концепции рукописи, редактирование текста, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Крюков А. В.* — участие в разработке концепции рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации, редактирование текста; *Матвеев А. В.* — критический пересмотр содержания и результатов работы, доработка рукописи; *Мирзаев К. Б.* — критический пересмотр рукописи,

утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Сычёв Д. А.* — разработка концепции рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Participation of authors. *Zhiryakova AS* — collection, analysis and systematization of literature data, writing, editing the text of the manuscript, formulation of conclusions; *Denisenko NP* — development of the concept of the manuscript, editing the text, formulation of conclusions, approval of the final version of the manuscript for publication; *Kryukov AV* — participation in the development of the concept of the manuscript, editing the text, approval of the final version of the manuscript for publication; *Matveev AV* — critical revision of the manuscript, revision of the manuscript; *Mirzaev KB* — critical revision of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication; *Sychev DA* — development of the concept of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Жирыкова Анна Сергеевна

e-mail: mya1017@yandex.ru

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

аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Zhiryakova Anna S.

e-mail: mya1017@yandex.ru

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

Postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after academician B. E. Votchal FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Денисенко Наталья Павловна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: natalypilipenko3990@gmail.com

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

SPIN code: 6517-0279

к. м. н., заместитель директора НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Denisenko Natalia P.

Corresponding author

e-mail: natalypilipenko3990@gmail.com

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

SPIN code: 6517-0279

Cand. Sci. Med., Deputy Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after academician B. E. Votchal FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Крюков Александр Валерьевич

e-mail: alex.kryukov90@yandex.ru

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

SPIN-код: 1568-4967

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; заведующий отделом клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ», Москва, Россия

Kryukov Alexander V.

e-mail: alex.kryukov90@yandex.ru

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

SPIN code: 1568-4967

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after academician B. E. Votchal FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia; Head of the Department of Clinical Pharmacology, SBIDHM-MCH No.15 named after O. M. Filatov DHM, Moscow, Russia

Матвеев Александр Витальевич

e-mail: avmcsmu@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Мирзаев Карин Бадавинович

e-mail: karin05doc@yandex.ru

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

SPIN-код: 8308-7599

д. м. н., проректор по научной работе и инновациям ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Сычёв Дмитрий Алексеевич

e-mail: dimasychev@mail.ru

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

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Matveev Alexander V.

e-mail: avmcsmu@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>

SPIN code: 8518-1320

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after academician B. E. Votchal FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Mirzaev Karin B.

e-mail: karin05doc@yandex.ru

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

SPIN code: 8308-7599

Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Sychev Dmitry A.

e-mail: dimasychev@mail.ru

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

SPIN code: 4525-7556

Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of the Clinical Pharmacology and Therapy named after academician B. E. Votchal FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Список литературы / References

- Calatayud S, Esplugues JV. 2016. Chemistry, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of NSAIDs. *NSAIDs and Aspirin*. 2016 Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-33889-7_1
- Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jan;23(1):43–50. DOI: 10.1002/pds.3463
- McEvoy L, Carr DF, Pirmohamed M. Pharmacogenomics of NSAID-Induced Upper Gastrointestinal Toxicity. *Front Pharmacol*. 2021 Jun 21;12:684162. DOI: 10.3389/fphar.2021.684162
- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020 Oct;180:114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147
- Arga Z, Sabzwari SRA, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. *Cureus*. 2017 Apr 8;9(4):e1144. DOI: 10.7759/cureus.1144
- Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, Schink T, Garbe E, Herings R, Straatman H, Schade R, Villa M, Lucchi S, Valkhoff V, Romio S, Thiessard F, Schuemie M, Pariente A, Sturkenboom M, Corrao G; Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857
- Обжерина А. Ю., Муравьев Ю. В., Дмитриев В. А., Сычёв Д. А., Кукес В. Г. Значение фармакогенетического тестирования в решении проблемы желудочно-кишечной безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2009; 47(3):106–110. [Obzerina AY, Muravjov YV, Dmitriev VA, Sychjov DA, Kukes VG. Significance of pharmacogenetic testing in solution of problem of nonsteroid antirheumatic drugs administration gastrointestinal safety. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(3):106–110. (In Russ.). URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20342160_59541146.pdf. Ссылка активна на 01.12.2022.
- Moore N, Duong M, Gulmez SE, Blin P, Droz C. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Therapie*. 2019 Apr;74(2):271–277. DOI: 10.1016/j.therap.2018.11.002
- Brooks J, Warburton R, Beales IL. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 Sep;4(5):206–222. DOI: 10.1177/2040622313492188
- Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике».

Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NH, et al. Clinical recommendations “Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. *Sovremennaya revmatologiya*. 2015;9(1):4–23. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23

11. Crooks CJ, West J, Card TR. Upper gastrointestinal haemorrhage and deprivation: a nationwide cohort study of health inequality in hospital admissions. *Gut*. 2012 Apr;61(4):514–520. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300186

12. Морозова Т. Е., Шацкий Д. А., Ших Н. В., Ших Е. В., Андрущишина Т. Б., Лукина М. В., Качанова А. А., Созаева Ж. А., Шув Г. Н., Денисенко Н. П., Гришина Е. А., Сычев Д. А. Оценка влияния полиморфизмов CYP2C9*2, CYP2C9*3 на эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных после кардиохирургических вмешательств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):570–575. [Morozova TE, Shatsky DA, Shikh NV, Shikh EV, Andrushchishina TB, Lukina MV, Kachanova AA, Sozaeva Zha, Shuev GN, Deniseno NP, Grishina EA, Sychjov DA. Evaluation of the Influence of CYP2C9* 2, CYP2C9*3 Gene Polymorphisms on the Efficacy and Safety of Postoperative Analgesia with Ketoprofen in Patients after Cardiac Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):570–575. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2021-08-12

13. Spiering W, Kroon AA, Fuss-Lejeune MJ, de Leeuw PW. Genetic contribution to the acute effects of angiotensin II type 1 receptor blockade. *J Hypertens*. 2005 Apr;23(4):753–758. DOI: 10.1097/01.hjh.0000163143.66965.06

14. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, Klein TE, Agúndez JAG, Grosser T. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Aug;108(2):191–200. DOI: 10.1002/cpt.1830

15. Денисенко Н. П., Абдуллаев Ш. П., Акмалова К. А. и др. Структура распределения генетических детерминант эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в российской популяции: фокус на CYP2C8, PTGS1 и PTGS2. *Современная ревматология*. 2022;16(1):60–67. [Denisenko NP, Abdullaev ShP, Akmalova KA, et al. Structure of the distribution of genetic determinants of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Russian population: focus on CYP2C8, PTGS1 and PTGS2. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):60–67. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-60-67

16. Martinez C, Blanco G, Ladero JM, Garcia-Martin E, Taxonera C, Gamito FG, Diaz-Rubio M, Agúndez JA. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol*. 2004 Jan;141(2):205–208. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705623

17. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, Scarcelli C, Colaizzo D, Grandone E, Niro V, Andriulli A, Leandro G, Di Mario F, Dallapiccola B. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):465–471. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.025
18. Agúndez JA, 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 Jun;5(6):607–620. DOI: 10.1517/17425250902970998
19. Мирзаев К. В., Федоринов Д. С., Ивашенко Д. В., Сычёв Д. А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(3):393–406. [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychjov DA. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome P450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):393–406. (In Russ).]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406
20. The International Genome Sample Resource (IGSR) [Internet]. URL: <https://www.internationalgenome.org/>.
21. Нежелательные лекарственные реакции. Взаимодействие лекарственных средств: часть I. Нестероидные противовоспалительные препараты: учеб. пособие / Н. А. Муфазалова, Л. А. Валеева, Р. А. Давлетшин, Д. Д. Сакаева, Л. Ф. Муфазалова. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020. 195 с. [Undesirable drug reactions. Interaction of drugs: part I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: textbook. Allowance NA Mufazalova, LA Valeeva, RA Davletshin, DD Sakaeva, LF Mufazalova. URL: <http://library.bashgmu.ru/elibdoc/elib746.1.pdf>.
22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-polimorfizmov-genov-cyp2c8-ptgs-1-2-assotsirovannyh-s-chuvstvitelnostyuk-nesteroidnym-protivovospalitelnym>.
23. Lee YS, Kim H, Wu TX, Wang XM, Dionne RA. Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 May;79(5):407–418. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.01.013
24. St Germaine CG, Bogaty P, Boyer L, Hanley J, Engert JC, Brophy JM. Genetic polymorphisms and the cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol*. 2010 Jun 15;105(12):1740–1745. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.352
25. Dobelle E, Aza A, Avellan S, Taillebot V, Ollivier M, Argenson JN. Implantation of the Femoral Component Relative to the Tibial Component in Medial Unicompartmental Knee Arthroplasty: A Clinical, Radiological, and Biomechanical Study. *J Arthroplasty*. 2022 Jun;37(6S):S82–S87. DOI: 10.1016/j.arth.2022.01.036
26. Hamilton WG, Gargiulo JM, Parks NL. Using pharmacogenetics to structure individual pain management protocols in total knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2020 Jun;102-B(6 Supple_A):73–78. DOI: 10.1302/0301-620X.102B6.BJJ-2019-1539.R1