

Фармакогенетические аспекты послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных кардиохирургического профиля

Морозова Т.Е.¹, Шацкий Д.А.^{1*}, Ших Н.В.¹, Ших Е.В.¹, Андрущишина Т.Б.¹, Лукина М.В.¹, Качанова А.А.², Созаева Ж.А.², Шувев Г.Н.², Денисенко Н.П.², Гришина Е.А.², Сычев Д.А.²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель. Оценка влияния полиморфизмов генов *CYP2D6*, *CYP2C8* на эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных ИБС после кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы. В исследование было включено 90 больных с установленным диагнозом ишемической болезни сердца после кардиохирургических вмешательств. Послеоперационное обезболивание проводилось кетопрофеном в дозе 100 мг внутримышечно 2 р/сут в течение 5 дней. Интенсивность болевого синдрома оценивалась с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ). Выраженность диспепсии оценивали с помощью опросника «Шкала оценки гастроэнтерологических симптомов» (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). ДНК выделяли из венозной крови с помощью автоматизированной системы. Однонуклеотидные полиморфизмы *CYP2C8* (C>T) *rs11572080*, *CYP2D6*4* (1846G>A) *rs3892097* определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. У пациентов с генотипами GA и GG по аллельному варианту *CYP2D6*4* выявлены статистически значимые различия по интенсивности болевого синдрома на фоне обезболивания кетопрофеном на 4-е и 5-е сут послеоперационного периода: $3,91 \pm 2,17$ и $4,95 \pm 1,8$ баллов ($p=0,04$), $3,52 \pm 1,95$ и $4,5 \pm 1,7$ баллов ($p=0,04$) у больных с генотипами GA и GG на 4-е и 5-е сут соответственно. У пациентов с генотипом CT по аллельному варианту *CYP2C8 rs11572080* выраженность диспепсии на фоне обезболивания кетопрофеном оказалась статистически значимо больше, чем у больных с генотипом CC: $22,67 \pm 7,64$ и $18,97 \pm 4,25$ баллов соответственно.

Заключение. У пациентов с генотипом GA по аллельному варианту *CYP2D6*4* отмечена более низкая интенсивность болевого синдрома, чем у носителей генотипа GG. У больных с генотипом CT по аллельному варианту *CYP2C8 rs11572080* выявлена более выраженная диспепсия, чем у носителей генотипа CC.

Ключевые слова: послеоперационное обезболивание, кардиохирургия, фармакогенетика, кетопрофен.

Для цитирования: Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Н.В., Ших Е.В., Андрущишина Т.Б., Лукина М.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Шувев Г.Н., Денисенко Н.П., Гришина Е.А., Сычев Д.А. Фармакогенетические аспекты послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных кардиохирургического профиля. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):719-723. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-11.

Pharmacogenetic Aspects of Postoperative Anesthesia with Ketoprofen in Cardiac Surgery Patients

Morozova T.E.¹, Shatsky D.A.^{1*}, Shikh N.V.¹, Shikh E.V.¹, Andrushchyshina T.B.¹, Lukina M.V.¹, Kachanova A.A.², Sozaeva Z.A.², Shuev G.N.², Denisenko N.P.², Grishina E.A.², Sychev D.A.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Aim. Evaluation of the effect of polymorphisms of the *CYP2D6*, *CYP2C8* genes on the efficacy and safety of postoperative analgesia with ketoprofen in patients with coronary artery disease after cardiac surgery.

Material and methods. The study included 90 patients with an established diagnosis of coronary artery disease and postoperative period after cardiac surgery. Patients received ketoprofen 100 mg intramuscularly 2 times a day for 5 days. The intensity of pain was rated by Numeric Rating Scale. The severity of dyspepsia was assessed by the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) questionnaire. DNA was isolated from venous blood using an automated system. Single nucleotide polymorphisms *CYP2C8* (C>T) *rs11572080*, *CYP2D6*4* (1846G>A) *rs3892097* were determined by the real-time polymerase chain reaction method.

Results. In patients with genotypes GA and GG for the allelic variant *CYP2D6*4*, significant differences in the intensity of pain syndrome were found on days 4 and 5 of the postoperative period: $3,91 \pm 2,17$ and $4,95 \pm 1,8$ points ($p=0,04$), $3,52 \pm 1,95$ and $4,5 \pm 1,7$ points ($p=0,04$) in patients with GA and GG genotypes on days 4 and 5, respectively. In patients with the CT genotype for the *CYP2C8 rs11572080*, the severity of dyspepsia by GSRS was significantly higher than in patients with the CC genotype: $22,67 \pm 7,64$ and $18,97 \pm 4,25$ points, respectively.

Conclusion. Patients with the GA genotype for the *CYP2D6*4* allelic variant showed a lower intensity of pain syndrome than the GG genotype. In patients with the CT genotype for the *CYP2C8 rs11572080*, higher dyspepsia was revealed than in the CC genotype.

Key words: postoperative analgesia, cardiac surgery, pharmacogenetics, ketoprofen.

For citation: Morozova T.E., Shatsky D.A., Shikh N.V., Shikh E.V., Andrushchyshina T.B., Lukina M.V., Kachanova A.A., Sozaeva Z.A., Shuev G.N., Denisenko N.P., Grishina E.A., Sychev D.A. Pharmacogenetic Aspects of Postoperative Anesthesia with Ketoprofen in Cardiac Surgery Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):719-723. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-11.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dmshatsk@gmail.com

Received/Поступила: 30.03.2021

Accepted/Принята в печать: 12.05.2021

Введение

Различные методы фармакотерапии и появление новых подходов к лечению ишемической болезни сердца (ИБС) позволяют улучшить прогноз и качество жизни значительной части больных. Однако тяжелые формы ИБС с многосудистым поражением коронарного русла и выраженными стенозами коронарных артерий зачастую определяют необходимость кардиохирургических вмешательств. Послеоперационный болевой синдром после кардиохирургических операций сохраняется у 37% больных в течение 6 мес с момента оперативного вмешательства [1]. Согласно L. Guimarães-Pereira и соавт. 43% больных кардиохирургического профиля отмечают сохранение послеоперационной боли в течение 3 мес с момента оперативного вмешательства [2].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) наряду с другими методами анальгезии широко используются в кардиохирургии для послеоперационного обезболивания. Согласно зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям по послеоперационному обезболиванию в кардиохирургии неселективные НПВП входят в перечень ведущих средств для анальгезии у пациентов с низким риском острого почечного повреждения и отсутствием противопоказаний к их применению [3,4]. Кетопрофен является неселективным НПВП, метаболизм которого осуществляется с вовлечением микросомальных ферментов печени [5,6]. Ключевую роль среди микросомальных ферментов печени занимает цитохром P-450 [7], но роль конкретных изоферментов цитохрома P-450 в метаболизме кетопрофена до конца не определена. Известно, что часть НПВП метаболизируются с вовлечением изофермента CYP2C9 [8], также установлено, что активность изоферментов цитохрома P-450 во многом зависит от однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих одноименные изоферменты, что может сопровождаться изменением эффективности и безопасности НПВП [9]. Согласно данным K.E. Lazarska и соавт. при фенотипическом анализе было выявлено снижение активности фермента CYP2C8 на 35% у пациентов с аллельным вариантом CYP2C8*4, что сопровождалось изменением соотношения метаболитов диклофенака в моче [10], а согласно X. Nou и соавт. метаболизм имрекоксиба протекает с вовлечением изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в 38% и 61% соответственно [11]. Учитывая отсутствие в литературе и в инструкции по медицинскому применению кетопрофена данных о роли конкретных изоферментов цитохрома p-450, а также данных о роли генетических полиморфизмов, оказывающих влияние на активность изоферментов, представляется актуальной оценка влияния полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C8 на эффективность и безопасность обезболивания кето-

профеном, позволяющая также косвенно судить о путях метаболизма кетопрофена [5,12].

Цель исследования – оценить влияние полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C8 на эффективность и безопасность послеоперационной анальгезии кетопрофеном у больных ИБС после кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы

Изучение влияния полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C8 на эффективность и безопасность послеоперационной анальгезии кетопрофеном у больных ИБС после кардиохирургических вмешательств проводилось в рамках исследования, опубликованного ранее [13]. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, протокол заседания № 17-19 от 11.12.2019.

В исследование включались пациенты старше 18 лет, обоих полов, с установленным диагнозом ИБС и состоянием после кардиохирургических вмешательств. Все пациенты подписали форму информированного добровольного согласия. В исследование не включались беременные женщины и женщины в период лактации, пациенты с язвенной болезнью желудка в стадии обострения, НПВП-ассоциированной бронхиальной астмой, больные с язвенным колитом и пациенты, постоянно принимающие анальгетики, транквилизаторы по поводу коморбидных состояний.

В исследование включены 90 больных (76,7% мужчин и 23,3% женщин; средний возраст 63±7 лет. Нозологическая структура и особенности коморбидности у больных ИБС представлены в рамках исследования, опубликованного ранее [13]. Среди включенных в исследование 51,1% (n=46) составляли больные стабильной стенокардией II-IV ФК, 33,3% (n=30) – с постинфарктным кардиосклерозом, 12,2% (n=11) – пациенты с безболевой ишемией миокарда и 3,3% (n=3) – больные с нестабильной стенокардией.

Все кардиохирургические операции были выполнены путем срединной стернотомии: аорто- и маммарокоронарное шунтирование (71,1%; n=64), протезирование клапанов (13,3%; n=12), протезирование аорты (2,3%; n=2), комбинированные операции (13,3%; n=12). Послеоперационное обезболивание кетопрофеном осуществлялось согласно рекомендациям по послеоперационному обезболиванию в кардиохирургии и в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата в дозе 100 мг внутримышечно 2 р/сут в течение 5 дней [3,6]. Интенсивность болевого синдрома оценивалась с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) [3,14]. Выраженность диспепсии оценивали с помощью опросника «Шкала оценки гастроэнтерологических симп-

томов» (Gastrointestinal Symptom Rating Scale; GSRS) на 7-е сут послеоперационного периода [15]. Дополнительным критерием безопасности служила оценка частоты эпизодов острого почечного повреждения (ОПП), которое регистрировали при увеличении суточного креатинина в 1,5 раза от исходного значения или увеличении на 0,3 мг/дл в течение 48 ч [16]. ДНК выделяли из венозной крови с помощью автоматизированной системы MagNa Pure Compact (Roche, Швейцария). Однонуклеотидные полиморфизмы *CYP2C8 (C>T) rs11572080*, *CYP2D6*4 (1846G>A) rs3892097* определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Для определения соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга использовался онлайн калькулятор [17]. Для статистической обработки применялся пакет программного обеспечения Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова применялись для оценки нормальности распределения. Учитывая ненормальность распределения количественных данных, для выявления статистически значимых различий применялся критерий Манна-Уитни для двух независимых групп. Точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат Пирсона применялись для оценки факторных признаков. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По аллельному варианту *CYP2D6*4* были выявлены генотипы GG и GA у 67 (74,4%) и 23 (25,6%) пациентов соответственно. По полиморфизму *CYP2C8 rs11572080* генотипы CC и CT обнаружены у 78 (86,7%) и 12 (13,3%) больных соответственно. Отклонений от равновесия Харди-Вайнберга по

полиморфизмам *CYP2D6*4* и *CYP2C8 rs11572080* не обнаружено ($\chi^2=1,93$; $p=0,16$ и $\chi^2=0,45$; $p=0,49$ соответственно).

У пациентов с генотипами GA и GG по аллельному варианту *CYP2D6*4* выявлены статистически значимые различия по интенсивности болевого синдрома на фоне обезболивания кетопрофеном на 4 и 5 сут послеоперационного периода (табл. 1).

У больных с генотипом CT по аллельному варианту *CYP2C8 rs11572080* интенсивность болевого синдрома оказалась выше, чем у пациентов с генотипом CC на 3 сут послеоперационного периода. Статистически значимых различий на 1-е, 2-е, 4-е и 5-е сут послеоперационного периода обнаружено не было.

У пациентов с генотипом CT по аллельному варианту *CYP2C8 rs11572080* выраженность диспепсии на фоне обезболивания кетопрофеном оказалась статистически значимо больше, чем у больных с генотипом CC. Статистически значимых различий выраженности гастроэнтерологических симптомов в зависимости от полиморфизма *CYP2D6*4* обнаружено не было (табл. 2).

Также не было выявлено статистически значимых различий в частоте эпизодов ОПП в зависимости от полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2C8 rs11572080*.

Обсуждение

Особый интерес представляет оценка влияния однонуклеотидных генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность НПВП. Согласно данным зарубежной литературы, информация о влиянии полиморфизмов гена *CYP2C8* на эффективность и безопасность НПВП противоречива. По данным исследования S. C. Zajic и соавт., у носителей гаплотипа *CYP2C8 *1/*3*, *CYP2C9 *1/*2* доза диклофенака при возникновении потребности в обезболивании НПВП была статистически значимо более низкой ($p=0,00872$) [18]. В то же время по данным другого исследования

Table 1. Intensity of postoperative pain syndrome according to a digital rating scale depending on *CYP2D6*4* and *CYP2C8 rs11572080* polymorphism

Таблица 1. Интенсивность послеоперационного болевого синдрома по ЦРШ в зависимости от полиморфизма *CYP2D6*4* и *CYP2C8 rs11572080*

Сутки послеоперационного периода	<i>CYP2D6*4</i>			<i>CYP2C8 rs11572080</i>		
	GG	GA	p	CC	CT	p
1-е	7,02±2,08	6,26±2,07	0,09	7,37±1,5,	7,16±1,94	0,56
2-е	6,97±1,95	6,00±2,27	0,06	7,25±1,28	7,41±1,56	0,24
3-е	5,91±2,01	5,00±2,17	0,1	6,25±1,58	6,83±1,89	0,01
4-е	4,95±1,8	3,91±2,17	0,04	5,00±0,92	5,41±1,67	0,17
5-е	4,50±1,70	3,52±1,95	0,04	4,75±1,16	4,91±1,56	0,15

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала

Table 2. The severity of gastroenterological symptoms by GSRS and the frequency of acute renal injury depending on the *CYP2D6*4* and *CYP2C8 rs11572080* polymorphisms

Таблица 2. Выраженность гастроэнтерологических симптомов по GSRS и частота эпизодов ОПП в зависимости от полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2C8 rs11572080*

Параметр	CYP2D6*4			CYP2C8 rs11572080		
	GG	GA	p	CC	CT	p
GSRS, баллы	19,73±5,18	18,69±4,20	0,11	18,97±4,25	22,67±7,64	0,025
ОПП, n (%)	4 (5,97)	3 (13,04)	0,24	7 (8,97)	0	0,35

GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale, ОПП – острое почечное повреждение

не было обнаружено взаимосвязи наличия аллельного варианта *CYP2C8*3* и изменения противовоспалительного эффекта пироксикама у пациентов после стоматологических процедур [19].

В нашем исследовании не было обнаружено статистически значимых различий в интенсивности болевого синдрома на 1-е, 2-е, 4-е и 5-е сут послеоперационного периода и частоте ОПП на фоне обезболивания кетопрофеном в зависимости от различных генотипов по аллельному варианту *CYP2C8 rs11572080*, но статистически значимые различия были выявлены по выраженности гастроэнтерологических симптомов в зависимости от *CYP2C8 rs11572080*. Данный факт, вероятно, может быть обусловлен вовлечением изофермента цитохрома P-450 *CYP2C8* в метаболизм кетопрофена.

Роль изофермента *CYP2D6* и полиморфизма гена *CYP2D6* и его влияния на эффективность и безопасность НПВП также до конца не изучены. Согласно данным исследования Y.A. Siu и соавт. статистически значимая корреляция была обнаружена между активностью изофермента *CYP2D6* и образованием гидроксидцелекоксиба – метаболита целекоксиба ($r=0,97$; $p<0,0001$) [20]. В нашем исследовании выявлено, что интенсивность болевого синдрома у больных с генотипом GA по аллельному варианту *CYP2D6*4* в течение 5 сут послеоперационного периода оказалась ниже, чем у больных с генотипом GG, при этом статистическая значимость выявлена на 4-е и 5-е сут послеоперационного периода. Данный результат может косвенно свидетельствовать о наличии еще одного пути метаболизма кетопрофена, с вовлечением изофермента *CYP2D6*. Для более детальной оценки роли изоферментов *CYP2C8* и *CYP2D6* в первой фазе биотрансформации кетопрофена целесообразно проведение дальнейших исследований с применением методики фенотипирования.

Исходно низкий риск ОПП у большинства включенных пациентов, небольшая выборка текущего исследования, вероятно, определяют отсутствие статистически значимых различий влияния однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2C8*

rs11572080 на частоту ОПП у больных ИБС после кардиохирургических вмешательств.

Современные тенденции в медицине и здравоохранении диктуют необходимость персонализированного подхода к диагностике и лечению заболеваний. Ассоциации *CYP2D6*4* и *CYP2C8 rs11572080* с эффективностью и безопасностью послеоперационной анальгезией кетопрофеном могут служить основой для разработки протоколов персонализации алгоритма обезболивания после кардиохирургических вмешательств у больных ИБС.

Заключение

Выявленная взаимосвязь аллельных вариантов *CYP2D6*4* и *CYP2C8 rs11572080* с эффективностью и безопасностью послеоперационного обезболивания кетопрофеном может свидетельствовать о наличии путей первой фазы биотрансформации с участием изоферментов *CYP2D6* и *CYP2C8*. Представляется актуальным проведение дальнейших фармакокинетических исследований с применением методики фенотипирования для оценки роли изоферментов *CYP2D6* и *CYP2C8* в метаболизме кетопрофена.

Благодарности: Кейко Ольге Ивановне – врачу-кардиологу кардиохирургического отделения УКБ №1 (Сеченовский Университет) за помощь в наборе пациентов в ходе исследования.

Acknowledgments: Keiko Olga Ivanovna – cardiologist of the cardiac surgery department of the University Clinical Hospital No. 1 (Sechenov University) for help in recruiting patients during the study.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Гранта Президента РФ для научных школ № НШ-2698.2020.7.

Funding: The study was carried out with financial support from the Grant of the President of the Russian Federation for Scientific Schools No. NSH-2698.2020.7.

References / Литература

1. Guimarães-Pereira L, Reis P, Abella F, et al. Persistent postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis regarding incidence and pain intensity. *Pain*. 2017;158(10):1869-85. DOI:10.1097/j.pain.000000000000097
2. Guimarães-Pereira L, Farinha F, Azevedo L, et al. Persistent Postoperative Pain after Cardiac Surgery: Incidence, Characterization, Associated Factors and its impact in Quality of Life. *Eur J Pain*. 2016;20(9):1433-42. DOI:10.1002/ejpr.866.
3. Ovechkin AM, Bayaliev AZ, Ezhevskaya AA, et al. Postoperative analgesia. *Annals of Critical Care*. 2019;(4):9-33 (In Russ.). [Овечкин А. М., Баялиева А. Ж., Ежовская А. А., и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник Интенсивной Терапии им. А. И. Салтанова. 2019;(4):9-33]. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
4. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):5-33. DOI:10.1093/ejcts/ezx314.
5. Zafar F, Shoab MH, Yousuf RI, et al. Pharmacokinetic and bioequivalence studies of fast dispersible ketoprofen tablets in healthy volunteers. *Pak J Pharm Sci*. 2017;30(4):1239-44.
6. Instructions for the medical use of the drug Ketonal, solution for intravenous and intramuscular administration of 50 mg/ml, 2 ml ampoules [cited 02/20/2021]. Available from: (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кетонал, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл, ампулы 2 мл [цитировано 20.02.2021]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e14cdb69-8e1f-4b65-b0ae-bc5d6f9f09ba&t=].
7. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets*. 2018;19(1):38-54. DOI:10.2174/1389450118666170125144557.
8. Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):191-200. DOI:10.1002/cpt.1830.
9. Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Adv Pharmacol*. 2018;83:3-32. DOI:10.1016/bs.apha.2018.04.007.
10. Lazarska KE, Dekker SJ, Vermeulen NP, Commandeur JN. Effect of UGT2B7*2 and CYP2C8*4 polymorphisms on diclofenac metabolism. *Toxicol Lett*. 2018;284:70-8. DOI:10.1016/j.toxlet.2017.11.038.
11. Hou X, Zhou J, Yu S, et al. Differences in the In Vivo and In Vitro Metabolism of Imrecoxib in Humans: Formation of the Rate-Limiting Aldehyde Intermediate. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(9):1320-8. DOI:10.1124/dmd.118.081182.
12. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2010;12(5):313-29. DOI:10.2165/11534910-000000000-00000.
13. Morozova TE, Shatsky DA, Shikh NV, et al. 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):570-75 (In Russ.). [Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Н.В., и др. 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):570-75]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-12.
14. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131-57. DOI:10.1016/j.jpain.2015.12.008.
15. Kulich KR, Madisch A, Pacini F, et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;31(6):12. DOI:10.1186/1477-7525-6-12.
16. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):179-84. DOI:10.1159/000339789
17. Namipashaki A, Razaghi-Moghadam Z, Ansari-Pour N. The Essentiality of Reporting Hardy-Weinberg Equilibrium Calculations in Population-Based Genetic Association Studies. *Cell J*. 2015;17(2):187-92. DOI:10.22074/cellj.2016.3711
18. Zajic SC, Jarvis JP, Zhang P, et al. Individuals with CYP2C8 and CYP2C9 reduced metabolism haplotypes self-adjusted ibuprofen dose in the Coriell Personalized Medicine Collaborative. *Pharmacogenet Genomics*. 2019;29(3):49-57. DOI:10.1097/FPC.0000000000000364.
19. Calvo AM, Zupelari-Gonçalves P, Dionísio TJ, et al. Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8*3 and CYP2C9. *J Pain Res*. 2017;10:1581-9. DOI:10.2147/JPR.S138147.
20. Siu YA, Hao MH, Dixit V, Lai WG. Celecoxib is a substrate of CYP2D6: Impact on celecoxib metabolism in individuals with CYP2C9*3 variants. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;33(5):219-27. DOI:10.1016/j.dmpk.2018.06.001.

About the Authors / Сведения об авторах

Морозова Татьяна Евгеньевна [Tatiana E. Morozova]
eLibrary SPIN 7917-1951, ORCID 0000-0002-3748-8180

Шацкий Дмитрий Андреевич [Dmitry A. Shatsky]
ORCID 0000-0002-2068-2470

Ших Надежда Валерьевна [Nadezhda V. Shikh]
eLibrary SPIN 4950-7164, ORCID 0000-0002-0087-1848

Ших Евгения Валерьевна [Evgeniya V. Shikh]
eLibrary SPIN 2397-8414, ORCID 0000-0001-6589-7654.

Андрущишина Татьяна Борисовна [Tatiana B. Andrushchyshina]
eLibrary SPIN 7738-6523, ORCID 0000-0001-7940-4443

Лукина Мария Владимировна [Maria V. Lukina]
eLibrary SPIN 4570-6074, ORCID 0000-0003-0032-2651

Качанова Анастасия Алексеевна [Anastasia A. Kachanova]
eLibrary SPIN 1214-8156, ORCID 0000-0003-3194-4410

Созаева Жаннет Алимовна [Zhannet A. Sozaeva]
eLibrary SPIN 4138-4466, ORCID 0000-0001-5166-7903

Шуев Григорий Николаевич [Grigori N. Shuev]
eLibrary SPIN 4172-1330, ORCID 0000-0002-5031-0088

Денисенко Наталья Павловна [Natalia P. Denisenko]
eLibrary SPIN 5883-6249, ORCID 0000-0003-3278-5941

Гришина Елена Анатольевна [Elena A. Grishina]
eLibrary SPIN 3357-3591, ORCID 0000-0002-5621-8266

Сычев Дмитрий Алексеевич [Dmitry A. Sychev]
eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-368