

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПО АЛЛЕЛЬНЫМ ВАРИАНТАМ CYP2C9*2 И CYP2C9*3 СРЕДИ БОЛЬНЫХ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ, ПРИНИМАВШИХ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

АБДАШИМОВ ЗАФАР БАХТИЯРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, докт.мед.наук, профессор кафедры внутренних болезней, «Самаркандский государственный медицинский университет», Узбекистан, 100400, Самарканд, улица Амира Темура, 18; профессор кафедры общественного здравоохранения, управления здравоохранением и физической культуры Ташкентского государственного стоматологического института, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, ул. Махтумкули, 103; e-mail: zafar_abdashimov@gmail.com

Реферат. Введение. Наиболее значимыми, в клиническом отношении, полиморфными маркерами гена CYP2C9 являются аминокислотные замены CYP2C9*2. Один из видов цитохрома человека P450 – цитохром CYP2C19 играет важную роль в метаболизме некоторых препаратов, в том числе ингибиторов протонной помпы. Генетический полиморфизм CYP2C19 имеет выраженные межиндивидуальные различия. Значимость генетического полиморфизма определяют при уровне встречаемости вариантных аллелей более 1% в популяции. **Целью** исследования явилось совершенствование принципов фармакотерапии нестероидных противовоспалительных средств в зависимости от частоты аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства. **Материалы и методы.** Исследование включало 69 пациентов с болевым синдромом. Изучение ассоциации между носительством генотипов по аллелям CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и развитием гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств осуществляли путем проведения проспективного исследования по типу случай-контроль. Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан. **Результаты.** Достоверно значимых различий частот аллелей CYP2C9 и CYP2C19 между группами пациентов с осложнениями и без осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приёма нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов протонного насоса не выявлено. **Заключение.** Полученные данные позволяют говорить о том, что носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 необходимо рассматривать в качестве фактора риска развития гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств. Можно предположить, что для снижения риска нежелательных лекарственных реакций при применении нестероидных противовоспалительных средств у этой категории пациентов необходимо их совместное назначение с ингибиторами протонного насоса. Необходимо дальнейшее изучение частот аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства.

Ключевые слова: нежелательные лекарственные реакции, аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3, болевой синдром, НПВС.

Для ссылки: Абдашимов З.Б. Встречаемость аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил. 2. – С.7-12. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).7-12.

OCCURRENCE OF THE ALLELES AND GENOTYPES ON ALLELIC VARIANTS CYP2C9*2 AND CYP2C9*3 IN PAIN SYNDROME PATIENTS TAKING NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

ABDASHIMOV ZAFAR B., ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, Dr. sc. med., Professor at the Department of Internal Medicine, Samarkand State Medical University, 18 Amir Temur str., 100400, Samarkand, Uzbekistan; Professor at the Department of Public Health, Health Management and Physical Education, Tashkent State Dental Institute, 103 Muxtumkuli str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: zafar_abdashimov@mail.com

Abstract. Introduction. The most clinically significant polymorphic markers of the CYP2C9 gene are the amino acid substitutions of CYP2C9*2. One of the human cytochrome P450 types, i.e., cytochrome CYP2C19, is essential to the metabolism of some drugs, including proton pump inhibitors. Genetic polymorphism of CYP2C19 has some pronounced interindividual differences. Significance of genetic polymorphism is detected where the occurrence of variant alleles exceeds 1% in the population. **Aim of the study** was to improve the principles of pharmacotherapy with nonsteroidal

anti-inflammatory drugs, as related to the frequency of alleles and genotypes on the allelic variants of *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* in pain syndrome patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Materials and Methods.** The study included 69 patients with pain syndrome. Association between being the carrier of genotypes on the *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* alleles and developing gastropathies as reactions to administering anti-inflammatory drugs was investigated by conducting a prospective case-control study. Molecular genetic testing was performed based on the Laboratory of Medical Genetics of the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion at the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. **Results and Discussion.** No statistically significant differences were found in the frequencies of the *CYP2C9* and *CYP2C19* alleles between the groups of patients with and without adverse gastrointestinal reactions to administering nonsteroidal anti-inflammatory drugs or proton pump inhibitors. **Conclusions.** Our findings allow us to suggest that being a carrier of the allelic *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* variants should be considered as a gastropathy risk factor of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. It can be assumed that, to reduce the risk of adverse reactions developed in the patients of this category to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, the latter ones need a concomitant administration with proton pump inhibitors. It is necessary to continue studying the frequencies of the alleles and genotypes on allelic *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* variant in pain syndrome patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Keywords:** adverse drug reactions, allelic variants of *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3*, pain syndrome, NSAIDs. **For reference:** Abdashimov ZB. Occurrence of the alleles and genotypes on allelic variants *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* in pain syndrome patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023;16(Suppl.2):7-12. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).7-12.

Введение. Боль является наиболее распространенным признаком многих заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения 90% всех заболеваний связано с болью. Пациенты с хронической болью в пять раз чаще обращаются за медицинской помощью, по сравнению с остальными людьми в популяции [1,2,3]. Наиболее популярным определением принято считать формулировку, предложенную группой экспертов Международной Ассоциации по изучению боли: «Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) обладают широким диапазоном фармакотерапевтической эффективности, могут индуцировать развитие тех или иных клинических проблем и, в первую очередь, негативное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно у пациентов, имеющих факторы риска развития данных осложнений [4]. Надо отметить, что гастротоксические эффекты вызывают большинство нестероидных противовоспалительных средств независимо от их структуры и способа применения [5]. По данным разных авторов частота встречаемости НПВС-гастропатии (гастропатии вызванные нестероидными противовоспалительными средствами) колеблется от 15% до 40%. На первом месте – это язвы желудка, составляют 15–30%, язвы двенадцатиперстной кишки – 5–10%, при этом почти 50% пациентов не предъявляют жалоб на боль, что обусловлено обезболивающим эффектом нестероидных противовоспалительных средств [6,7,8].

В качестве серьезной нежелательной лекарственной реакции (НЛР), развитие которой мы планировали изучать в плане ассоциации с носительством аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, было выбрано желудочно-кишечное поражение (гастропатии) при применении нестероидных противовоспалительных средств, метаболизирующихся *CYP2C9*, а это, собственно, большинство применяемых в настоящее время в Узбекистане нестероидных противовоспалительных средств [9].

Индивидуальные генетические различия между людьми являются серьезным фактором, который способствует онтогенезу многих нежелательных лекарственных реакций, которые могут привести к летальному исходу или к инвалидизации пациентов (кровотечения, поражения печени, почек, кардиальные поражения и т.д.) [8,9]. Знания, приобретенные при изучении этих различий, приобретают важное значение для усовершенствования фармакотерапии [10,11].

Целью исследования явилось совершенствование принципов фармакотерапии нестероидных противовоспалительных средств в зависимости от частоты аллелей и генотипов по аллельным вариантам *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* у больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства.

Материалы и методы исследования: Группу исследования составили пациенты с развившейся НПВС-гастропатией, как следствие серьезной нежелательной лекарственной реакции (НЛР). Исследование включало 69 пациентов с болевым синдромом. Изучение ассоциации между носительством генотипов по аллелям *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и развитием гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств осуществляли путем проведения проспективного исследования по типу случай-контроль. Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все данные, полученные в исследовании, занесли в сводные таблицы Excel. После распределения данных по группам сравнения рассчитывались групповые средние и их стандартные ошибки. При проведении статистической обработки полученных данных использовали критерий Стьюдента, χ^2 , относительный риск. За критерий значимости была взята $p < 0,05$.

Результаты. Изучение ассоциации между носительством генотипов по аллелям CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и развитием гастропатий при применении нестероидные противовоспалительные средства осуществляли путем проведения проспективного исследования по типу случай-контроль (табл. 1).

Получены следующие результаты генотипирования по CYP2C9 11 пациентов с НПВС-индуцированными поражениями гастродуоденальной области в гастропатий (гастропатия+):

- генотип CYP2C9*1/*1 - 7 пациентов (63,6%);
- генотип CYP2C9*1/*2 - 1 пациентов (9,1%);
- генотип CYP2C9*1/*3 - 2 пациентов (18,2%);
- генотип CYP2C9*3/*3 - 1 пациента (9,1%).

При генотипировании по CYP2C9 58 пациентов с болевым синдромом, у которых терапия нестероидных противовоспалительных средств не сопровождалась осложнениями (гастропатии-), были получены следующие результаты:

- генотип CYP2C9*1/*1 - 38 пациентов (65,5%);
- генотип CYP2C9*1/*2 - 8 пациентов (13,8%);
- генотип CYP2C9*1/*3 - 9 пациентов (15,5%);
- генотип CYP2C9*2/*2 - 2 пациента (3,4%);
- генотип CYP2C9*3/*3 - 1 пациент (1,7%).

При сравнении частот генотипов по CYP2C9 в подгруппе пациентов с гастропатиями с помощью критерия χ^2 оказалось, что генотипы CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*3/*3 встречались чаще у пациентов с гастропатиями по сравнению с пациентами без гастропатий: 13,4% против 9,1%, $\chi^2=14,514$, $p>0,05$; 9,1% против 1,7% $\chi^2=1,565$; $p<0,05$.

С учетом имеющихся данных о том, что носительство аллельного варианта CYP2C9*3 в наибольшей

степени способствует генетически детерминированному снижению активности изофермента CYP2C9, мы проанализировали наличие ассоциации между носительством аллельного варианта CYP2C9*3 и развитием поражений гастродуоденальной области у пациентов с болевым синдромом, принимающих нестероидные противовоспалительные средств. Для этого мы разделили группы пациентов в зависимости от носительства аллельного варианта CYP2C9*3 (табл.2).

Как видно из таблицы при носительстве аллельного варианта CYP2C9*3 у 23,1% больных с болевым синдромом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства развиваются гастропатии, тогда как без носительства данного аллельного варианта они развиваются в 1,6 раза реже ($\chi^2=5,972$; $p<0,05$; OR=6,462).

Полученные данные свидетельствуют о наличии ассоциации между носительством аллельных вариантов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и развитием гастропатий у пациентов с болевым синдромом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства.

Таким образом, мы выявили еще один фактор риска развития гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств – это генетический полиморфизм CYP2C9, а точнее носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3.

Механизм этого феномена нам представляется следующим. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отмечается генетически детерминированное снижение активности фермента

Таблица 1

Распределение генотипов по CYP2C9 среди пациентов с болевым синдромом с поражениями гастро-дуоденальной области, индуцированными применением нестероидных противовоспалительных средств

Table 1

Distribution of SUR2C9 genotypes among patients with pain syndrome with gastroduodenal lesions induced by the use of NSAIDs

Генотип	Гастропатия+		Гастропатия-		
	Абс.	%	Абс.	%	
CYP2C9*1/*1	7	63,6	38	65,5	$\chi^2=2,1$; $p>0,05$; OR=0,25; 95% CI 1,04-3,26; df=1,000
CYP2C9*1/*2	1	9,1	8	13,4	$\chi^2=14,514$; $p>0,05$; OR=0,65; 95% CI 0,11-0,56; df=1,000
CYP2C9*1/*3	2	18,2	9	15,5	$\chi^2=0,049$; $p>0,05$; OR=1,17; 95% CI 0,091-4,76; df=1,000
CYP2C9*2/*2	0	0	2	3,4	NaN
CYP2C9*3/*3	1	9,1	1	1,7	$\chi^2=1,565$; $p<0,05$; OR=5,27; 95% CI 0,36-78,13; df=0,315

Таблица 2

Частота встречаемости гастропатий в зависимости от носительства аллельного варианта CYP2C9*3 у пациентов с болевым синдромом

Table 2

Frequency of occurrence of gastropathies depending on the carrier of the CYP2C9*3 allele variant in patients with pain syndrome

Группы	Носители CYP2C9*3 (n=13)		Без носительства CYP2C9*3 (n=56)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Гастропатия +	3	23,1	8	14,3	$\chi^2=5,972$; $p<0,05$; OR=6,462; 95% CI 1,199-34,823
Гастропатия -	10	76,9	48	85,7	

СУР2С9, следствием чего являются низкая интенсивность биотрансформации и высокие значения концентрации нестероидных противовоспалительных средств, метаболизирующихся в печени данным ферментом, в плазме крови. Это, скорее всего, приводит за счет блокады циклооксигеназы 1 (ЦОГ-1), с одной стороны, к выраженному снижению синтеза гастропротективных простагландинов группы Е в клетках слизистой желудка, а следовательно, к образованию эрозий и язв – язвенно-эрозивный эффект [1,2,3,7]. С другой стороны, высокие значения концентрации нестероидных противовоспалительных средств приводят также, за счет ЦОГ-1, в тромбоцитах к выраженному дезагрегантному эффекту. Сочетание этих двух обстоятельств может приводить к развитию гастропатий при применении НПВС у этой категории пациентов.

Схематично механизм развития желудочно-кишечных кровотечений при применении НПВС, метаболизирующихся СУР2С9, у больных, являющихся носителями аллельных вариантов СУР2С9*2 и СУР2С9*3, представлен на рисунке 1.

Раскрытие данного механизма представляется крайне важным, т.к. оно позволяет выделить группу риска больных с генетической предрасположенностью к развитию этой серьезной, опасной для жизни, нежелательной лекарственной реакции при применении нестероидных противовоспалительных средств. Это актуально для большого числа пациентов, поскольку болевой синдром остается основным показанием к применению нестероидных противовоспалительных препаратов.

В настоящее время боль рассматривают как одну из наиболее значимых проблем, имеющих не только медицинское значение, но и крайне неблаго-

приятные социально-экономические последствия. Лечение боли остается одной из наиболее актуальных и трудных задач клинической медицины на протяжении всей истории человечества. Неадекватное обезболивание часто приводит к замедлению выздоровления, увеличению финансовых затрат на лечение и ухудшению исходов болезней, снижению качества жизни, развитию сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца и др.).

Для уменьшения и купирования боли в клинической практике используют несколько классов лекарственных средств: «простые» анальгетики – парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства, которые объединяются термином «ненаркотические анальгетики», реже центральные анальгетики (трамадол), а также широкий спектр лекарственных препаратов, обладающих не прямой, а опосредованной анальгетической активностью [8,9]. При этом, нестероидные противовоспалительные средства – наиболее широко используемый в клинической практике класс лекарственных средств.

Практически все синтезированные в настоящее время нестероидные противовоспалительные средства *in vitro* блокируют циклооксигеназу в составе простагландино (PG)-эндопероксидазного комплекса, не влияя на активность других ферментов, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты (фосфолипаза, липоксигеназа, нзомераза). Предполагается также, что подавление синтеза PG, в свою очередь, может приводить к многообразным вторичным фармакологическим эффектам, выявляемым у больных, пролеченных нестероидных противовоспалительных средств, в том числе, связанным с изменением функции нейтрофилов, Т- и

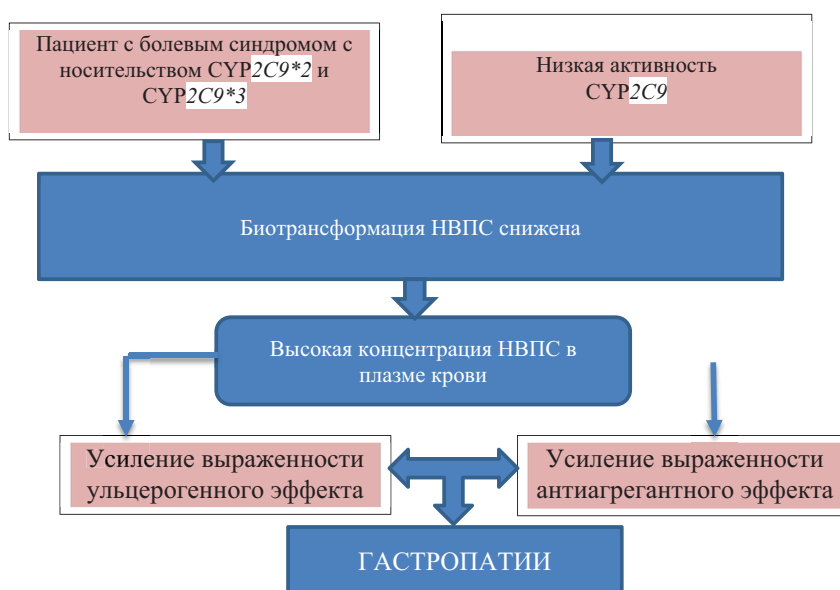


Рис. 1. Схема механизма развития гастропатий индуцированных приемом НПВС при болевом синдроме в зависимости от носительства аллельных вариантов СУР2С9*2 и СУР2С9*3.

Fig. 1. Diagram of development of the mechanism of gastropathies induced by NSAIDs in pain syndrome, depending on the carrier of allelic variants CYP2C9*2 and CYP2C9*3.

В-лимфоцитов, синтезом лейкотриенов и др. Кроме того, антипростагландинная активность нестероидных противовоспалительных средств объясняет некоторые их сосудистые эффекты (снижение интенсивности индуцированного PG отёка и эритемы), анальгетическое действие и причины развития основных побочных реакций (пептическая язва, нарушение функции тромбоцитов, бронхоспазм, гипертензия, нарушение клубочковой фильтрации). Однако в последние годы представления о точках приложения нестероидных противовоспалительных средств в регуляции синтеза PG существенно расширились и уточнились. Ранее считали, что ЦОГ - единственный фермент, ингибирование которого снижает синтез PG, участвующих в развитии воспаления, и «нормальных» PG, регулирующих функцию желудка, почек и других органов. Но позже были открыты две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), играющие различную роль в регуляции синтеза PG [10,11]. Именно ЦОГ-2 регулирует синтез PG, индуцированный различными противовоспалительными стимулами, в то время как активность ЦОГ-1 определяет продукцию PG, принимающих участие в нормальных физиологических клеточных реакциях, не связанных с развитием воспаления. Предварительные результаты, полученные пока только в опытах *in vitro*, показали, что некоторые нестероидные противовоспалительные средства в равной степени ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2, в то время как другие в 10-30 раз сильнее подавляли циклооксигеназы -1, чем циклооксигеназы -2. Эти результаты имеют очень важное значение, так как позволяют объяснить особенности фармакологической активности нестероидных противовоспалительных средств и причины развития некоторых побочных эффектов, наиболее присущих сильным ингибиторам циклооксигеназы [12,13].

Действительно, хорошо известно, что PGE₂ и PGI₂ оказывают протективное действие на слизистую желудка, что связывают с их способностью снижать желудочную секрецию соляной кислоты и увеличивать синтез цитопротективных веществ. Предполагается, что желудочно-кишечные осложнения нестероидных противовоспалительных средств связаны с подавлением именно циклооксигеназы -1.

Другим циклооксигеназным продуктом является тромбоксан A₂, ингибирование синтеза которого нестероидных противовоспалительных средств нарушает агрегацию тромбоцитов и способствует кровоточивости. Кроме того, PG играют важную роль в регуляции клубочковой фильтрации, секреции ренина и поддержании водно-электролитного баланса. Очевидно, что ингибирование PG может приводить к разнообразным нарушениям функции почек, особенно у больных с сопутствующей почечной патологией. Однако, несмотря на многообразие нежелательных лекарственных средств и механизмов, лежащих в их основе, наиболее клинически значимой нежелательной лекарственной реакцией нестероидных противовоспалительных средств являются гастропатии, которые развиваются в 10-15% случаев длительного применения нестероидных противовоспалительных средств.

Следует отметить, что уже давно известны факторы риска развития этих осложнений, и нами выявлен еще один такой фактор - генетический, а именно - генетический полиморфизм CYP2C9.

Ген CYP2C9 кодирует изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9), осуществляющий биотрансформацию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [Кукес В.Г., 2004]. Поэтому можно ожидать, что у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, отмечается повышение концентрации нестероидных противовоспалительных средств в плазме крови, и повышается риск возникновения нежелательных лекарственных реакций.

Исходя из проведенных ранее исследований можно сделать вывод о том, что практически все нестероидные противовоспалительные средства метаболизируются CYP2C9, а полиморфизм его гена, в виде носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, может влиять на фармакокинетику этих лекарственных средств, чем и был обусловлен выбор для анализа изучаемой ассоциации случаев гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств.

Итак, наши данные позволяют говорить о том, что носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 необходимо рассматривать в качестве фактора риска развития гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств. Можно предположить, что для снижения риска нежелательных лекарственных реакций при применении нестероидных противовоспалительных средств у этой категории пациентов необходимо их совместное назначение с ингибиторами протонного насоса.

Заключение. Достоверно значимых различий частот аллелей CYP2C9 и CYP2C19 между группами пациентов с осложнениями и без осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приёма нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов протонного насоса не выявлено. Следовательно, необходимо дальнейшее изучение частот аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Алексеев В. В. Современные представления и основные принципы терапии боли // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 1. Спец. Выпуск. – С. 6 – 11. [Alekseev VV. Sovremennye predstavleniya i osnovnyye principy terapii boli [Modern ideas and basic principles of

- pain therapy]. *Russkij medicinskij zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2011; 1(6): 6 – 11. (In Russ.).
2. Биккина Г. М., Сафуанов А. Р. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов // Молодой ученый. – 2015. – № 7 (87). – С. 269-272. [Bikkinina, GM, Safuanov AR. Nezhelatel'nye lekarstvennye reakcii nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov [Undesirable drug reactions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Molodoj uchenyj* [Young scientist]. (In Russ.). 2015; 7(87): 269-272. URL: <https://moluch.ru/archive/87/16884>
 3. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6-4. – С. 687-696 [Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokof'ev AB et al. Racional'noe primenenie NPVP – balans effektivnosti i bezopasnosti (obzor literatury) [Rational use of NSAIDs - balance of effectiveness and safety (literature review)]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2016; 6(4): 687-696. (In Russ.).
 4. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. – М. ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 304 с. [Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. *Metabolizm lekarstvennyh sredstv: nauchnye osnovy personalizirovannoj mediciny* [Drug metabolism: scientific foundations of personalized medicine]. M. GEOTAR-Media [M. GEOTAR-Media]. 2008; 304. (In Russ.).
 5. 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, №1. – С. 4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yahno NN i dr. Klinicheskie rekomendacii «Racional'noe primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov (NPVP) v klinicheskoj praktike». [Clinical recommendations "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice"]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern rheumatology]. 2015; 1: 4–23. (In Russ.).
 6. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты // Актуальные проблемы патофизиологии. Избранные лекции (Под ред. Б.Б.Мороза). – М.: Медицина. – 2001. – С. 354–389. [Reshetnyak VK, Kukushkin ML. Bol': fiziologicheskie i patofiziologicheskie aspekty. Aktual'nye problemy patofiziologii. Izbrannye lekcii (Pod red. B.B.Moroza). [Pain: physiological and pathophysiological aspects. Actual problems of pathophysiology. Selected lectures (Edited by B.B.Moroz)]. M.: Medicina [M.: Medicine]. 2001; 354–389. (In Russ.).
 7. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств. Биомедицина. 2010; 4: 24–32. [Tashenova AI. Transportnaya sistema glikoproteina-P i farmakokinetika lekarstvennyh sredstv [Glycoprotein-P transport system and pharmacokinetics of drugs]. *Biomedicina* [Biomedicine]. 2010; 4: 24-32. (In Russ.).
 8. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Попова Н.М. Гликопротеин - Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности // Успехи физиологических наук. – 2014. – 45 (4). – С. 90–98. [Yakusheva EN, Chernyh IV, Shchul'kin AV, Popova NM. Glikoprotein - P: struktura, fiziologicheskaya rol' i molekulyarnye mekhanizmy modulyacii funkcional'noj aktivnosti [Glycoprotein - P: structure, physiological role and molecular mechanisms of functional activity modulation]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Successes of physiological sciences]. 2014; 45 (4). 90–98. (In Russ.).
 9. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382 (9894):769–79. DOI: 10.1016/S0140–6736(13)60900–9
 10. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013 Jun 1; 87 (11): 766–72. 11.
 11. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3: S2. DOI: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.12.
 12. Li H, Wang YH, Li Y, Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance//Yi Chuan Xue Bao. 2006, Feb. Vol.33, №2. P. 93104.
 13. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics of ace-tylsalicylic acid and other nonsteroidal anti-inflammatory agents: clinical implications. *Euro J Clin Pharmacology*. 2013; 69: 1369-73.