

## ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРИОПЕРАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ПЕДІАТРІЇ. Огляд

<sup>1</sup>Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

<sup>2</sup>Кисіль Н.П.

<sup>2</sup>Жовнір В.А.

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», Київ, Україна

nik3061@gmail.com

**Актуальність.** Відомо, що у дітей частота періопераційних критичних подій внаслідок введення лікарських засобів становить більше 5 %. Наприклад, фентаніл, який використовується як доповнення до хірургічної анестезії, є основним чинником збільшення кількості смертей від передозування опіоїдів. Серед напрямів зменшення частоти тяжких побічних реакцій на періопераційні препарати – врахування фармакогенетичних варіацій пацієнта.

**Ціль:** розглянути сучасні дані щодо фармакогенетичних аспектів фармакокінетики та фармакодинаміки періопераційних лікарських засобів.

**Методи.** Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «фармакогенетика», «загальні анестетики», «анальгетики», «міорелаксанти», «діти». Глибина пошуку – 7 років (2014-2020), з ретроспективним заглибленням по деяких позиціях до 2002 року.

**Результати.** Фармакогенетичні аспекти фармакокінетики періопераційних лікарських засобів пов'язані з особливостями генів ферментів, що їх метаболізують, та їх транспортерів. Представлено сучасні дані про поширеність поліморфних алелей генів CYP2C9 (забезпечує метаболізм нестероїдних протизапальних та протисудомних лікарських засобів) та CYP2D6 (метаболізує опіоїди, антидепресанти, протиблювотні засоби) в Європі і, зокрема, в Україні. Так, неактивний алель CYP2C19\*2 зустрічався у 13 %, тоді як алель підвищеної активності CYP2C19\*17 – у 25 % населення України; алель із втраченою функцією CYP2D6 (CYP2D6\*4) – у 18,6 % українців. Гомозиготи з поліморфізмом CYP2C9\*3 метаболізують нестероїдні протизапальні лікарські засоби набагато повільніше, ніж носії «дикого» типу, що може спричинити їх накопичення та появу побічних ефектів. Знеболюючий ефект кодеїну виникає лише після того, як він метаболізується в печінці за допомогою CYP2D6 до морфіну. У пацієнтів із надшвидким метаболізмом навіть після одноразового прийому кодеїну може виникати пригнічення дихання, апное та смерть; однак у цих пацієнтів відмічається неефективність ондансетрону через зниження його концентрації в крові. Одночасне застосування мідазоламу та фентанілу може спричинити подовження дії фентанілу через конкуруюче пригнічення мідазоламом його метаболізму печінковим ферментом CYP3A4, особливо у пацієнтів із низьким рівнем метаболізму. Дефіцит плазмової бутирилхолінестерази зменшує інактивацію сукцинілхоліну у 1 з 1500 осіб. Зміна генотипу уридиндифосфатглікозилтрансферази викликає посилення глюкуронізації морфіну, що може призводити до зниження його ефективності. Як приклад фармакогенетичних змін фармакодинаміки можна вважати злякисну гіпертермію, що виникає внаслідок впливу летких анестетиків і деполаризуючих міорелаксантів при мутації гену RYR1. Носії мінорного алеля (G) гена 5HT2A rs6313 потребують менше пропофолу і менше на 40 % часу початку індукції анестезії.

**Висновки.** Ефективність і безпека періопераційних лікарських засобів у великій мірі пов'язані із фармакогенетичними аспектами їх фармакокінетики, особливо із мутаціями генів метаболізму та транспортерів лікарських засобів. Мутації генів рецепторів летких анестетиків та деполаризуючих міорелаксантів при їх застосуванні обумовлюють ризик виникнення злякисної гіпертермії. Прикладне використання фармакогенетики полягає у необхідності титрувати лікарські засоби, які мають значну варіабельність дії залежно від генотипу. Бажано уникати застосування лікарських засобів із високим ризиком фармакогенетичних реакцій, якщо доступні інші альтернативні препарати.

**Ключові слова:** фармакогенетика, загальні анестетики, анальгетики, міорелаксанти, діти.

**Актуальність.** Відомо, що у дітей частота періопераційних критичних подій внаслідок введення лікарських засобів становить більше 5 %. Серед напрямів зменшення частоти тяжких побічних реакцій на періопераційні препарати – врахування фармакогенетичних варіацій пацієнта.

**Ціль:** розглянути сучасні дані щодо фармакогенетичних аспектів фармакокінетики та фармакодинаміки періопераційних лікарських засобів.

### МЕТОДИ

Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «фармакогенетика», «загальні анестетики», «анальгетики», «міорелаксанти», «діти». Глибина пошуку – 7 років (2014-2020), з ретроспективним заглибленням по деяких позиціях до 2002 року.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одне з 20 періопераційних введень лікарських засобів (ЛЗ) асоціюється із медичною помилкою

або побічною реакцією на ЛЗ. Більше однієї третини помилок призводять до побічних реакцій, а решта дві третини виявляються потенційно шкідливими [1]. Доведено, що фентаніл, який використовується як доповнення до хірургічної анестезії, є основним чинником збільшення кількості смертей від передозування опіоїдів [2].

Для оцінки побічних ефектів у 261 дослідницькому центрі в 33 країнах Європи за період з 1 квітня 2014 р. по 31 січня 2015 р. було вивчено результати 31 127 процедур анестезії у 30 874 дітей із середнім віком  $6 \pm 3,5$  років. Частота периопераційних тяжких критичних подій становила 5,2 % (95 % ДІ 5,0-5,5), а частота респіраторних критичних подій – 3,1 % (2,9-3,3). Серцево-судинна нестабільність спостерігалася у 1,9 % (1,7-2,1) дітей, з негайним поганим результатом у 5,4 % (3,7-7,5) із цих випадків. Рівень госпітальної смертності протягом 30 днів був 10 на 10 000. Частота критичних ускладнень не залежала від типу анестезії. Основними факторами ризику серйозної критичної події були вік, фізичний стан дитини. Встановлено сприятливий вплив багаторічного досвіду роботи найстаршого члена анестезіологічної групи, а не типу медичної установи [3].

Тяжкість побічних реакцій на периопераційні препарати вказує на необхідність мінімізації вказаних ризиків, зокрема завдяки врахуванню фармакогенетичних варіацій пацієнта [4]. Тому останнього часу активно вивчають роль генетичної мінливості у особливостях реакції на медикаментозну терапію. Зокрема, доведено, що з фармакогенетикою периопераційних ЛЗ пов'язані такі ускладнення загальної анестезії, як злоякісна гіпертермія, післяопераційна нудота і блювання, уповільнене відновлення після анестезії [5].

*Фармакогенетичні аспекти фармакокінетики лікарських засобів*

Встановлено, що ефективність ЛЗ і побічні реакції на них пов'язані зі специфічними варіантами генів, що обумовлюють процеси їх всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації [6]. Особливо важливі індивідуальні відмінності в генах ферментів, що метаболізують ЛЗ, і транспортерів ЛЗ [7], саме з ними пов'язують ефективність та безпеку застосування анальгетиків, снодійних, нейром'язових блокаторів та протиблювотних засобів.

Як відомо, біотрансформація (метаболізм) ЛЗ – це процес їх хімічної зміни в організмі. Ліпофільні ЛЗ при цьому стають більш полярними і легше виводяться з організму. ЛЗ можуть частково метаболізуватись у кишечнику, леге-

нях, нирках, надниркових залозах, але основним органом метаболізму ліків є печінка. Виділяють дві фази метаболізму. В реакціях фази I відбувається «злом» молекули ЛЗ шляхом переважно мікросомального окиснення системою ізоферментів цитохром Р450 (СYP2D6, СYP2E1, СYP1A2, СYP2C9, СYP3A4 тощо) на ліпофільних мембранах гладенького ендоплазматичного ретикулуму печінки і його перетворення на полярний метаболіт. Цей метаболіт частіше є неактивним. Деякі ЛЗ (проліки, такі як кодеїн) шляхом біотрансформації перетворюються на активні метаболіти. В таблиці 1 представлено основні гени, що кодують важливі ферменти метаболізму та вказано лікарські засоби-субстрати [8].

Встановлено, що частіше у європейській популяції відмічається поліморфізм генів ізоферментів цитохрому Р-450 СYP2D6 та СYP2C9. Вони беруть участь у метаболізмі приблизно 30 % усіх ЛЗ [9]. Був проведений аналіз частотного розподілу клінічно значущих алелей СYP2C19 і СYP2D6 в Європі на основі даних від 82 791 здорової людини, отриманих із 79 оригінальних публікацій. Неактивний алель СYP2C19\*2 частіше відмічався в Румунії (у 20,8 %) (рис. 1), алель підвищеної активності СYP2C19\*17 був найбільш поширеним у Центральній Європі (25-33 %) з меншою поширеністю в середземноморсько-південноєвропейських країнах (11-24%). В Україні алель СYP2C19\*2 зустрічався у 13 % (рис. 1), тоді як алель СYP2C19\*17 – у 25 % (рис. 2) населення.

У суб'єктів із низьким метаболізмом була більша площа під кривою, нижчий кліренс, наприклад, діазепаму [10]. Період напіввиведення діазепаму у гомозигот поліморфізму G681A гена СYP2C19 в 4, а у гетерозигот – в 2 рази був більшим, ніж у носії дикого типу [10].

Частота дуплікації гена СYP2D6 демонструє чіткий градієнт із південного сходу до північного заходу, коливається від <1% у Швеції та Данії до 6 % у Греції та Туреччині. Так, дуплікація алелей СYP2D6\*1×N і СYP2D6\*2×N 9 (асоціюється із надшвидким метаболізмом) в Туреччині відмічалась у 5,6 % населення, а у Естонії – у 0,3 %. Для алелів із ослабленою функцією СYP2D6\*4 і СYP2D6\*5 спостерігався зворотний розподіл. Необхідно відмітити, що алель із втратою функції СYP2D6 (СYP2D6\*4), зустрічається у 18,6 % українців (рис. 3) [9].

В наш час визнано, що застосування опіоїдного анальгетика є стандартом лікування помірного та сильного ноцицептивного болю, особливо в умовах хірургічного втручання. Поліморфізм гена

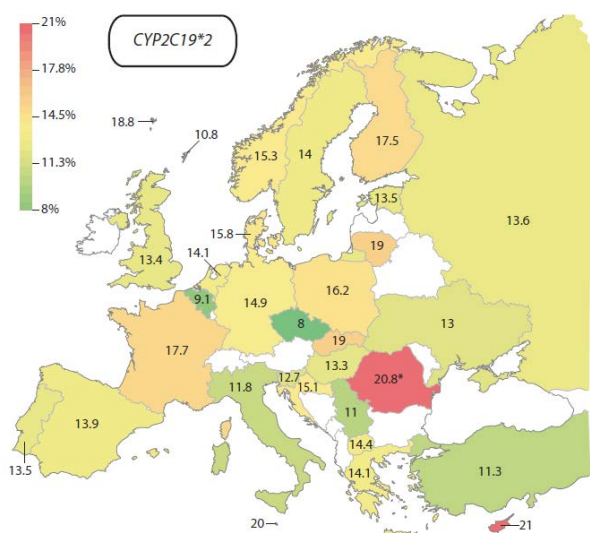
**Важливі гени, що кодують ферменти метаболізму періопераційних лікарських засобів**

Гени, які кодують ферменти метаболізму	Лікарські засоби – субстрати
<i>CYP2B6</i>	Кетамін, пропофол, метадон, бупренорфін, меперідин, трамадол
<i>CYP2C8</i>	Діазепам
<i>CYP2C9</i>	Ібупрофен, диклофенак, напроксен, індометацин, варфарин, фенітоїн
<i>CYP2C19</i>	Діазепам, мідазолам, барбітурати
<i>CYP2D6</i>	Кодеїн, трамадол, гідрокодон, декстрометорфан, оксикодон, ондасетрон, доласетрон, палонсетрон, тропісетрон, амітриптилін
<i>CYP2E1</i>	Галотан, севофлуран, дезфлуран, ізофлуран, парацетамол, кофеїн
<i>CYP3A4</i>	Галотан, кетамін, пропофол, мідазолам, морфін, меперідин, фентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, альфентаніл, метадон, локальні анестетики (аміди), гранісетрон
<i>CYP3A5</i>	Фентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, альфентаніл
<i>UGT1A1</i>	Лоразепам, морфін, парацетамол
<i>UGT1A9</i>	Пропофол
<i>UGT2B7</i>	Морфін, ібупрофен, диклофенак, напроксен, індометацин
<i>BChE</i>	Локальні анестетики (ефіри), сукцинілхолін, мівакуріум
<i>5,10 MTHFR</i>	Оксид азоту

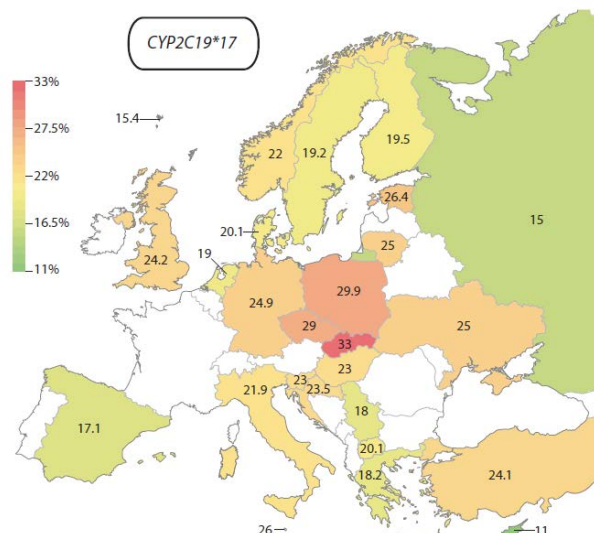
**Примітки:**

*CYP* = цитохром Р-450, *UGT* = урідинглюкуронозилтрансфераза,

*BChE* = бутирилхолінестераза, *MTHFR* = метилентетрагідрофолат редуктаза.



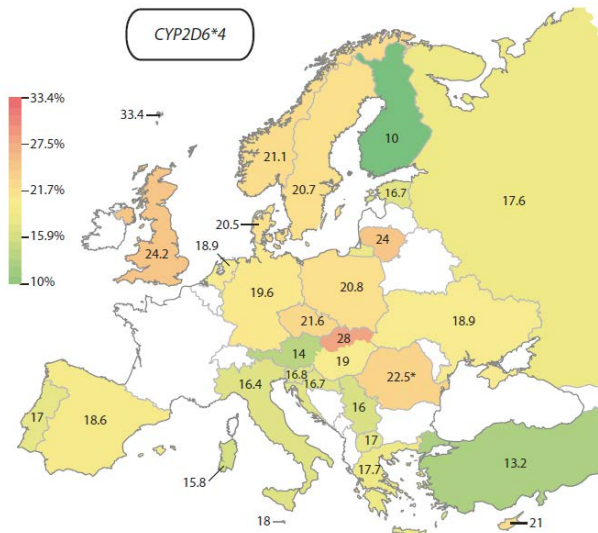
**Рис. 1.** Європейська карта з частотою алелю *CYP2C19\*2* [9]



**Рис. 2.** Європейська карта з частотою алелю *CYP2C19\*17* [9]

фермента *CYP2D6* призводить до змін метаболізму опіоїдів. Кодеїн – проліки з незначною фармакологічною активністю. Знеболюючий ефект виникає лише після того, як кодеїн метаболізується в печінці за допомогою *CYP2D6* до морфіну, сильного опіоїдного агоніста. Отже, ефективність та безпека кодеїну регулюються активністю *CYP2D6*. Оскільки існує значна генетична мінливість у активності даного ферменту [11], індивідуальна реакція пацієнта на кодеїн варіює від відсутності ефекту до високої чутливості. У пацієнтів із порушеним метаболізмом кодеїну не виникає

знеболюючий ефект від його застосування [12]. У пацієнтів із надшвидким метаболізмом навіть після одноразового прийому кодеїну може виникати пригнічення дихання, апное та смерть [12]. Описано випадок смерті немовляти внаслідок вживання кодеїну матір'ю, яка була надшвидким метаболізатором [12]. Тому FDA і ЕМА оприлюднили суворі попередження щодо ризиків несприятливих наслідків застосування кодеїну у дітей [13]. Але в деяких країнах випустили рекомендації щодо використання кодеїну в педіатрії на основі фармакогенетики *CYP2D6* [14].



**Рис. 3.** Європейська карта з частотою алелю CYP2D6\*4 [9]

Пацієнти із низьким і надшвидким метаболізмом, обумовленим поліморфізмом гена CYP2D6, слабо реагували на анальгезію морфіном, порівняно з пацієнтами з екстенсивним і проміжним метаболізмом [12]. Фенотипи CYP2D6 також визначають індивідуальність метаболізму оксикодону у дітей [15].

Трамадол – проліки, які метаболізуються CYP2D6 та CYP3A4 до його більш потужних опіоїдних анальгетичних метаболітів, зокрема продукту О-деметилування М1. При цьому низький метаболізм асоціюється незначною ефективністю (утворюється мало активного опіоїдного метаболіта М1), а особи з високим метаболічним профілем або ультраметаболізатори відчувають найбільший опіоїдний анальгетичний ефект. Дія трамадолу, як агоніста опіоїдних рецепторів і блокатора зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, викликає унікальний профіль побічних ефектів та важливих лікарських взаємодій, які необхідно враховувати. Раптове припинення прийому трамадолу підвищує ризик синдрому відміни як опіоїдів, так і інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну [16].

Рекомендації Консорціуму з впровадження клінічної фармакогенетики пропонують для індивідуалізації лікування трамаделом і кодеїном враховувати генетичний поліморфізм CYP2D6 (табл. 2). Проте інструкції щодо застосування інших опіоїдів, які частіше використовуються в реальних умовах для лікування болю, наразі відсутні [17].

У пацієнтів із надшвидким метаболізмом CYP2D6 відмічається неефективність ондансетрону, також через зниження його концентрації в крові [12].

Встановлено, що CYP3A5 бере участь у метаболізмі фентанілу, а гомозиготний поліморфізм CYP3A5\*3 асоціюється із порушенням його метаболізму [18], також більшу біодоступність і нижчий рівень кліренсу фентанілу виявлено у носіїв алеля CYP3A4\*22 [19].

Мідазолам: метаболізується двома різними ферментами, присутніми як у печінці (CYP 3A4, CYP3A5), так і в кишечнику. Поки що немає доказів того, що поліморфізм цих ферментів спричиняє будь-який вплив на дію препарату при пероральному прийомі. Однак, одночасне застосування мідазоламу та фентанілу може спричинити подовження дії фентанілу через пригнічення його метаболізму конкуруючим метаболізмом мідазоламу печінковим ферментом CYP3A4 [12].

Метаболізм галотану в основному опосередковується CYP2E1, однак специфічних генетичних поліморфізмів, пов'язаних із підвищеним ризиком розвитку гепатиту, спричиненого галотаном, не описано [12].

Багато нестероїдних протизапальних лікарських засобів (ібупрофен, напроксен, целекоксиб тощо) метаболізуються CYP2C9. Гомозиготи за поліморфізмом CYP2C9\*3 метаболізують ці препарати набагато повільніше, ніж носії «дикого» типу [12].

*Немікросомальне окиснення реакції фази I* здійснюється розчинними ферментами, що знаходяться в цитозолі або мітохондріях клітин (наприклад, естерази метаболізують прокаїн). Дефіцит плазмової псевдохолінестерази (бутирилхолінестерази) зменшує інактивацію сукцинілхоліну у 1 з 1500 осіб. У осіб, які є гетерозиготами за поліморфізмом ASP70Gly гена бутирилхолінестерази, відмічається збільшення тривалості дії препарату в 3-8 разів, у гомозигот – у 60 разів, порівняно із реакціями в пацієнтів із «диким» генотипом [12]. Пацієнтам з повністю функціональною псевдохолінестеразою плазми потрібно в середньому 30 хвилин, щоб відновитись від мівакурію, цей час відновлення збільшується на 15-30 хвилин у гетерозигот і до 6-8 годин у гомозигот з поліморфним геном даного ферменту [12].

*Реакції фази II* (синтетичні або реакції кон'югації) каталізуються різними трансферазами, розташованими в мікросомах або цитозолі. Наприклад, глюкуронізації зазнають парацетамол, діазепам, морфін і пропофол. Глюкуронізація морфіну є основним шляхом метаболізму при його першому проходженні (пресистемному метаболізмі). Зміна генотипу уридиндифосфатглюкозилтрансферази (UDGT) викликає посилення

глюкуронізації морфіну. Це може призводити до зниження його ефективності [12].

ABC (АТФ-зв'язуючі касети) – велике сімейство транспортерів ЛЗ, пов'язаних з АТФ. Їх представником є Р-глікопротеїн, який міститься на апікальній поверхні ентероцитів. Даний транспортер, використовуючи енергію АТФ, активно «викидає» частину ЛЗ (наприклад, метадон) з ентероциту назад у просвіт кишечника, зменшуючи таким чином його біодоступність. Також транспортери, в т.ч. глікопротеїн Р, можуть активно секретувати ліпофільні ЛЗ, які перебувають у гепатоцитах і ще не встигли метаболізуватись, у жовч. В ендотеліоцитах гістогематичних бар'єрів глікопротеїн-Р перешкоджає проникненню ксенобіотиків у ЦНС, яєчники, яєчка, через плаценту. Неметаболізовані ліпофільні ЛЗ здатні активно секретуватися глікопротеїном-Р у проксимальних ниркових каналцях у сечу [20].

Активність транспортеру глікопротеїну Р в гематоенцефалічному бар'єрі визначає проникність морфіну (а також метадону, фентанілу і меперидину) у мозок. Гомозиготний генотип ТТ поліморфізму 3435С>Т гену ABCB1 пов'язаний з меншою активністю глікопротеїну Р і вищим максимальним рівнем концентрації морфіну у лікворі [21]. Діти з генотипами GG і GA поліморфізму rs9282564 гену ABCB1 мають вищий ризик пригнічення дихання [22].

*Фармакогенетичні аспекти фармакодинаміки лікарських засобів*

Анальгетичні властивості опіоїдних анальгетиків в основному обумовлені стимуляцією  $\mu$ -рецепторів, які кодується геном OPRM1. Мінорний алель поліморфізму A118G гену OPRM1 є фактором ризику розвитку сонливості при застосуванні фентанілу [19].

Знайдено мутацію (rs6313) в гені 5HT2A, яка корелювала з індивідуальною сприйнятливістю до ефектів пропофолу, концентрацією і часом початку індукції пропофолу. Носії мінорного алеля (G) 5HT2A rs6313 потребували менше пропофолу і менше на 40 % часу початку індукції анестезії. Домінантні мутації в ГАМКА1 rs2279020, ГАМКА2 rs11503014 і CHRМ2 rs1824024 імовірно були пов'язані з серцево-судинною чутливістю до анестезії пропофолом [23].

Післяоперативна нудота та блювання асоціювались із поліморфізмом rs2165870 в області промотора гена мускаринового ацетилхолінового рецептора М3 (CHRM3) [24], та алелями A2A2 поліморфізму DRD2 Taq1A гена рецептора дофаміну D2 [25].

Злоякісну гіпертермію розглядають як небезпечний для життя фармакогенетичний аутосомно-домінантний розлад, що виникає внаслідок впливу летких анестетиків і деполяризуючих міорелаксантів. Вона проявляється гіперметаболізмом, призводить до тахікардії, тахіпноє, гіпертермії, гіперкапнії, ацидозу, ригідності м'язів і рабдоміолізу [26]. Даний розлад пов'язаний з аномальним внутрішньоклітинним вивільненням кальцію в скелетних м'язах під впливом вказаних ЛЗ.

Пацієнти із рудим волоссям частіше мають поліморфізм гену рецептору меланокортину-1, який робить їх менш чутливими до десфлурану (потрібно більше препарату для досягнення MAC) [12].

Отже, висока частота і тяжкість побічних реакцій на періопераційні ЛЗ обумовлюють необхідність персоналізованого їх застосування із урахуванням фармакогенетичних варіацій пацієнта. Зокрема, ефективність і безпека вказаних ЛЗ у великій мірі пов'язані із фармакогенетичними аспектами метаболізму та діяльності транспортерів ЛЗ. Особливо часто фармакогенетичні реакції обумовлені мутаціями ферментів першої фази метаболізму (переважно ізоферментів CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4), а також бутирилхолінестерази, фермента II фази метаболізму уридиндифосфатглікозилтрансферази, транспортера лікарських засобів глікопротеїна Р. Мутації генів рецепторів обумовлюють ризик виникнення злоякісної гіпертермії при застосуванні летких анестетиків та деполяризуючих міорелаксантів.

Практичне значення особливостей фармакогенетичних реакцій при застосуванні періопераційних лікарських засобів визначається тим, що в Україні у 38 % дітей рееструються генетичні зміни ізофермента CYP2C19, що призводить або до уповільнення (у 13 %), або до прискорення (у 25 %) метаболізму мідазоламу та діазепаму і відповідно ризику розвитку побічних реакцій або неефективності застосування.

Враховуючи те, що опіоїди (трамадол, гідрокодон, декстрометорфан, оксикодон) та протиблювотні засоби (ондасетрон, доласетрон, палонсетрон, тропісетрон) метаболізуються за участю ізофермента CYP2D6, а майже у кожного п'ятого українця відмічається зниження активності даного фермента, то у цих дітей буде відмічатися надмірна чутливість до вказаних лікарських засобів і високий ризик побічних дозозалежних ефектів. Кодеїн, як проліки, у дітей цієї групи буде мало ефективним, однак у дітей із фенотипом ультрависокого метаболізму кодеїн може викликати виражене пригнічення дихання.

**Клінічне значення генетичних поліморфізмів генів, що відповідають за метаболізм, транспорт та рецептори до періопераційних лікарських засобів [27-29]**

Лікарський засіб	Ген	Поліморфізм	Клінічне значення	ФК/ФД
Кодеїн	CYP2D6	CYP2D6*2	Збільшення метаболізму до морфіну у екстенсивних метаболізаторів веде до пригнічення дихання	ФК
	CYP2D6	CYP2D6*3/*4/*5/*6	Слабка аналгезія у повільних метаболізаторів	ФК
Ондансетрон	CYP2D6	CYP2D6*2	Збільшення нудоти і блювання у ультраметаболізаторів	ФК
	ABCB1	2677 TT	Збільшення біодоступності	ФК
		3435 TT	Зменшення післяопераційної нудоти та блювання	ФК
Оксикодон	CYP2D6	CYP2D6*3/*4/*5/*6	Збільшення аналгетичного і седативного ефекту	ФК
Трамадол	CYP2D6	CYP2D6*3/*4/*5/*6	Збільшення аналгетичного ефекту	ФК
Мідазолам	CYP3A4/5	CYP3A4*3	Зниження метаболізму веде до збільшення седатії	ФК
Фентаніл	CYP3A4/5	CYP3A4*3	Зниження метаболізму веде до збільшення аналгетичного ефекту	ФК
	OPRM1	304 A/G	Зміни середньої ефективної дози, необхідної для досягнення аналгетичного ефекту	ФД
Морфін	UGT2B7	UGT2B7*2	Зниження метаболізму веде до збільшення частоти нудоти	ФК
Морфін	OPRM1	A118A/G	Зменшення знеболювального ефекту та зменшення післяопераційної нудоти та блювання у суб'єктів з алелями AG або GG	ФД
Пропофол	CYP2B6	CYP2B6*4	Зменшення кліренсу	ФК
	CYP2C9	*2/*2	Вища плазматична концентрація	ФК
	UGT1A9	1887 T/G	Вища доза індукції	ФК
		331C/T	Вищий рівень кліренсу	ФК
		1818T/C	Більш тривалий час, необхідний для втрати свідомості	ФК
Сукцинілхолін	BChE	BChE*FS126, BChE*I3E4-14C і BChE*328D	Пролонговані ефекти	ФК
Суксаметоній	BChE	293A > G	Зменшення гідролізу, збільшення тривалості дії, що призводить до тривалої нервово-м'язової блокади та апное	ФК
	RYR1	Multiple at 19q13.1	Злоякісна гіпертермія	ФД
	CACNA1S	c520C > T	Злоякісна гіпертермія	ФД
Кетамін	CYP2B6	CYP2B6*6/*6	Високий кліренс	ФК
		CYP2B6*1/*6 або CYP2B6*1/*1	Низький кліренс	ФК
Нестероїдні протизапальні лікарські засоби	CYP2C9	CYP2C8/9*2, *3	Зниження метаболізму	ФК
Ізофлуран	RYR1	Tyrosine 522	Злоякісна гіпертермія	ФД
Севофлуран	CYP2E1	Зміна рівнів експресії ферментів	Порушення функції нирок	ФК
	RYR1	Gly2130Arg	Злоякісна гіпертермія	ФД
Лідокаїн	SCN9A	395N > K	Зменшення ефективності	ФД
	MCR1	Мутація рецептора меланокортину 1	Зменшення аналгетичного ефекту	ФД
Рекуроніум	SLCO1B1	rs2306283 A > G	Зменшення виведення, збільшення тривалості дії та часу відновлення	ФК
	ABCB1	rs1128503 C > T		ФК

**Примітки:** ФК – фармакокінетика; ФД – фармакодинаміка.

У пацієнтів із хворобою Жильбера внаслідок порушень процесів глюкуронування потрібно з обережністю використовувати лоразепам або відмовитись від його використання.

Фентаніл метаболізується ізоформою CYP3A4, поліморфізм гена якого зустрічається не часто, однак велике значення має вплив інгібіторів метаболізму (протигрибкових та противірусних лікарських засобів, макролідних антибіотиків тощо), тому важливо детально вивчати медикаментозний анамнез перед проведенням загальної анестезії із використанням фентанілу.

Рутинне дослідження поліморфізму генів метаболізму лікарських засобів з кожним роком стає все більш доступним, а в наш час при відсутності інформації про генотип пацієнта необхідно титрувати лікарські засоби, які метаболізуються CYP2C19 (мідазолам тощо) та CYP2D6 (опіоїди та протиблювотні засоби тощо), оскільки вони мають значну варіабельність дії залежно від генотипу.

## ВИСНОВКИ

Ефективність і безпека періопераційних лікарських засобів у великій мірі пов'язані із фармакогенетичними аспектами їх фармакокінетики, особливо із мутаціями генів метаболізму та транспортерів лікарських засобів. Мутації генів рецепторів летких анестетиків та деполяризуючих міорелаксантів при їх застосуванні обумовлюють ризик виникнення злоякісної гіпертермії. Прикладне використання фармакогенетики полягає у необхідності титрувати лікарські засоби, які мають значну варіабельність дії залежно від генотипу. Бажано уникати застосування лікарських засобів із високим ризиком фармакогенетичних реакцій, якщо доступні інші альтернативні препарати.

## REFERENCES

1. Nanji KC, Patel A, Shaikh S, Seger DL, Bates DW. Evaluation of Perioperative Medication Errors and Adverse Drug Events. *Anesthesiology*. 2016 Jan; 124(1):25-34. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000904.  
View at:  
Publisher Site: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/124/1/25/14281/Evaluation-of-Perioperative-Medication-Errors-and>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501385/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681677/>
2. Gerhard GS, Kaniper S, Paynton B. Fentanyl overdoses and pharmacogenetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2020 Jan; 30(1):5-8. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000389.  
View at:  
Publisher Site: [https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/Abstract/2020/01000/Fentanyl\\_overdoses\\_and\\_pharmacogenetics.2.aspx](https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/Abstract/2020/01000/Fentanyl_overdoses_and_pharmacogenetics.2.aspx)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31651722/>
3. Habre W, Disma N, Virag K, Becke K, Hansen TG, Jöhr M, Leva B, Morton NS, Vermeulen PM, Zielinska M, Boda K, Veyckemans F, APRICOT Group of the European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *Lancet Respir Med*. 2017 May; 5(5):412-425. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30116-9.  
View at:  
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(17\)30116-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(17)30116-9/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28363725/>
4. Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. *Anaesthesia*. 2018 Jan; 73(Suppl 1):76-84. DOI: 10.1111/anae.14143.  
View at:  
Publisher Site: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.14143>
5. Xie S, Ma W, Guo Q, Liu J, Li W, McLeod HL, He Y. The pharmacogenetics of medications used in general anesthesia. *Pharmacogenomics*. 2018; 19(3): 285-298. DOI: 10.2217/pgs-2017-0168  
View at:  
Publisher Site: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2017-0168>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318929/>
6. Škarić-Jurić T, Tomas Z, Petranović MZ, Božina N, Narančić NS, Jančićjević B, Salihović MP. Characterization of ADME genes variation in Roma and 20 populations worldwide. *PLoS One*. 2018; 13(11):e0207671. DOI: 10.1371/journal.pone.0207671.  
View at:  
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0207671>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30452466/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6242375/>

7. Hubacek JA. Drug metabolising enzyme polymorphisms in Middle- and Eastern-European Slavic populations. *Drug Metabol Drug Interact.* 2014; 29(1):29-36. DOI: 10.1515/dmdi-2013-0052.  
View at:  
Publisher Site: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/dmdi-2013-0052/html>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24334411/>
8. Chidambaran V. Genomics relevant to the neuroanaesthesiologist. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care.* 2016; 3: S44-S52. DOI:10.4103/2348-0548.174735  
View at:  
Publisher Site: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.4103/2348-0548.174735>  
URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.4103/2348-0548.174735.pdf>
9. Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *Eur J Hum Genet.* 2020 Jan; 28(1):88-94. DOI: 10.1038/s41431-019-0480-8.  
View at:  
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41431-019-0480-8>
10. Inomata S, Nagashima A, Itagaki F, Homma M, Nishimura M, Osaka Y, Okuyama K, Tanaka E, Nakamura T, Kohda Y, Naito S, Miyabe M, Toyooka H. CYP2C19 genotype affects diazepam pharmacokinetics and emergence from general anesthesia. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 78:647-55. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.08.020.  
View at:  
Publisher Site: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.clpt.2005.08.020>
11. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, Haidar CE, Shen DD, Callaghan JT, Sadhasivam S, Prows CA, Kharasch ED, Skaar TC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Apr; 95(4):376-82. DOI: 10.1038/clpt.2013.254.  
View at:  
Publisher Site: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2013.254>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24458010/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3975212/>
12. Galinkin JL. Practical Pediatric Pharmacogenetics (Dosing/Reactions/etc)  
View at:  
URL: <https://www2.pedsanesthesia.org/meetings/2008annual/syllabus/Lecture-Galinkin.pdf>
13. Tobias JD, Green TP, Coté CJ. Codeine: Time to Say "No". *Pediatrics.* 2016 Oct; 138(4):e20162396. DOI: 10.1542/peds.2016-2396.  
View at:  
Publisher Site: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/138/4/e20162396/52374/Codeine-Time-to-Say-No?autologincheck=redirected>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27647717/>
14. Chidambaran V, Sadhasivam S, Mahmoud M. Codeine and opioid metabolism: implications and alternatives for pediatric pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017 Jun; 30(3):349-356. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000455.  
View at:  
Publisher Site: [https://journals.lww.com/co-anesthesiology/Abstract/2017/06000/Codeine\\_and\\_opioid\\_metabolism\\_implications\\_and.14.aspx](https://journals.lww.com/co-anesthesiology/Abstract/2017/06000/Codeine_and_opioid_metabolism_implications_and.14.aspx)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323671/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482206/>
15. Balyan R, Mecoli M, Venkatasubramanian R, Chidambaran V, Kamos N, Clay S, Moore DL, Mavi J, Glover CD, Szmuk P, Vinks A, Sadhasivam S. CYP2D6 pharmacogenetic and oxycodone pharmacokinetic association study in pediatric surgical patients. *Pharmacogenomics.* 2017; 18(4):337-348. DOI: 10.2217/pgs-2016-0183.  
View at:  
Publisher Site: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2016-0183>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28244808/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558529/>
16. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg.* 2017; 124(1):44-51. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001683.  
View at:  
Publisher Site: [https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2017/01000/Trends\\_in\\_Tramadol\\_Pharmacology,\\_Metabolism,\\_and.10.aspx](https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2017/01000/Trends_in_Tramadol_Pharmacology,_Metabolism,_and.10.aspx)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27861439/>

17. Obeng AO, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(9):1105-1121. DOI: 10.1002/phar.1986.  
View at:  
Publisher Site: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1986>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28699646/>
18. Jin M, Gock SB, Jannetto PJ, Jentzen JM, Wong SH. Pharmacogenomics as molecular autopsy for forensic toxicology: Genotyping cytochrome P450 3A4\*1B and 3A5\*3 for 25 fentanyl cases. *J Anal Toxicol*. 2005; 29(7):590-8. DOI: 10.1093/jat/29.7.590.  
View at:  
Publisher Site: <https://academic.oup.com/jat/article/29/7/590/731303?login=false>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16419387/>
19. Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Herrador C, Belmonte C, Román M, Alday E., Koller D, Zubiaur P, Mejía G, Hernández-Martínez M, Abad-Santos F. Polymorphisms associated with fentanyl pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019 Mar; 124(3):321-329. DOI: 10.1111/bcpt.13141  
View at:  
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.13141>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30281924/>
20. Khaitovych MV. [Drug transporter glycoprotein-p: clinical relevance]. *Medical Science of Ukraine*. 2016; 12(1-2):86-93. [in Ukrainian]  
View at:  
Publisher Site: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/115>  
NBUV: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvnm\\_u\\_2016\\_12\\_1\\_2\\_14](http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvnm_u_2016_12_1_2_14)
21. Meineke I, Freudenthaler S, Hofmann U, Schaeffeler E, Mikus G, Schwab M, Prange HW, Gleiter CH, Brockmöller J. Pharmacokinetic modelling of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in plasma and cerebrospinal fluid of neurosurgical patients after short-term infusion of morphine. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54(6):592-603. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2002.t01-1-01689.x.  
View at:  
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/doi?DOI=10.1046/j.1365-2125.2002.t01-1-01689.x>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12492606/>
22. Sadhasivam S, Chidambaran V, Zhang X, Meller J, Esslinger H, Zhang K, Martin LJ, McAuliffe J. Opioid-induced respiratory depression: ABCB1 transporter pharmacogenetics. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(2):119-26. DOI: 10.1038/tpj.2014.56.  
View at:  
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/tpj201456>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311385/>
23. Zhong Q, Chen X, Zhao Y, Liu R, Yao S. Association of Polymorphisms in Pharmacogenetic Candidate Genes with Propofol Susceptibility. *Scientific Reports*. 2017; 7(1): 3343. DOI:10.1038/s41598-017-03229-3.  
View at:  
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-03229-3>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28611364/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5469860/>
24. Janicki PK, Vealey R, Liu J, Escajeda J, Postula M, Welker K. Genome-wide Association study using pooled DNA to identify S52 candidate markers mediating susceptibility to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2011;115(1):54-64. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31821810c7.  
View at:  
Publisher Site: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/115/1/54/12810/Genome-wide-Association-Study-Using-Pooled-DNA-to>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21694509/>
25. Nakagawa M, Kuri M, Kambara N, Tanigami H, Tanaka H, Kishi Y, Hamajima N. Dopamine D2 receptor Taq IA polymorphism is associated with postoperative nausea and vomiting. *J Anesth*. 2008;22(4):397-403. DOI: 10.1007/s00540-008-0661-z.  
View at:  
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00540-008-0661-z>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19011779/>
26. Kaur H, Katyal N, Yelam A, Kumar K, Srivastava H, Govindarajan R. Malignant Hyperthermia. *Mo Med*. 2019;116(2):154-159.  
View at:  
Publisher Site: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461318/>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31040503/>

27. MacKenzie M, Hall R. Pharmacogenomics and pharmacogenetics for the intensive care unit: a narrative review. *Can J Anesth.* 2017; 64(1):45-64. DOI: 10.1007/s12630-016-0748-1.  
View at:  
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12630-016-0748-1>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752976/>
28. Awad H, Ahmed A, Urman RD, Stoicea N, Bergese SD. Potential role of pharmacogenomics testing in the setting of enhanced recovery pathways after surgery. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2019;12:145-154. DOI: 10.2147/PGPM.S198224.  
View at:  
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/potential-role-of-pharmacogenomics-testing-in-the-setting-of-enhanced-peer-reviewed-fulltext-article-PGPM>
- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/314440074/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6666379/>
29. Behrooz A. Pharmacogenetics and anaesthetic drugs: Implications for perioperative practice. *Ann Med Surg (Lond).* 2015; 4(4):470-474. DOI: 10.1016/j.amsu.2015.11.001  
View at:  
Publisher Site: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4685230/>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779337/>  
PubMed Central: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S204908011500120X?via%3Dihub>

Article history:  
Received: 19.05.2022  
Revision requested: 31.05.2022  
Revision received: 10.06.2022  
Accepted: 27.06.2022  
Published: 30.06.2022

## PHARMACOGENETIC ASPECTS OF THE USE OF PERIOPERATIVE DRUGS IN PEDIATRICS. Review

<sup>1</sup> Khaitovych M.V., <sup>2</sup> Kysil N.P., <sup>2</sup> Zhovnir V.A.

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Children's Specialized Hospital OKHMATDYT, Kyiv, Ukraine

nik3061@gmail.com

**Relevance.** It is known that in children the frequency of perioperative critical events due to the introduction of drugs is more than 5%. For example fentanyl, which is used as an adjunct to surgical anesthesia, is a major factor in increasing the number of deaths from opioid overdoses. Among the areas of reducing the frequency of severe adverse reactions to perioperative drugs - taking into account the pharmacogenetic variations of the patient.

**Objective** is to consider current data on pharmacogenetic aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative drugs.

**Methods.** Analysis of the data presented in PubMed by keywords "pharmacogenetics", "general anesthetics", "analgesics", "muscle relaxants", "children". Search depth – 7 years (2014-2020), with a retrospective deepening of some positions until 2002.

**Results.** The pharmacogenetic aspects of the pharmacokinetics of perioperative drugs are related to the genes of the enzymes that metabolize them and their transporters. Current data on the prevalence of polymorphic alleles of CYP2C9 genes (provides metabolism of nonsteroidal anti-inflammatory and anticonvulsant drugs) and CYP2D6 (metabolizes opioids, antidepressants, antiemetics) in Europe and, in particular, in Ukraine were presented. Thus, the inactive allele CYP2C19 \* 2 was found in 13%, while the allele of increased activity CYP2C19 \* 17 - in 25% of the population of Ukraine; allele with lost CYP2D6 function (CYP2D6 \* 4) - in 18.6% of Ukrainians. Homozygotes with CYP2C9 \* 3 polymorphism metabolize nonsteroidal anti-inflammatory drugs much more slowly than wild-type carriers, which may lead to their accumulation and side effects. The analgesic effect of codeine occurs only after it is metabolized in the liver by CYP2D6 to morphine. Respiratory depression, apnea and death may occur in patients with excessive metabolic rate even after a single dose of codeine; however, was noted the ineffectiveness of ondansetron due to a decrease in its concentration in the blood in these patients. Concomitant use of midazolam and fentanyl may prolong the effect of fentanyl by competing metabolism of midazolam by the hepatic enzyme CYP3A4, especially in patients with low metabolism. Plasma butyrylcholinesterase deficiency reduces succinylcholine inactivation in 1 in 1,500 people. Changing the genotype of uridine diphosphate glycosyltransferase causes increased glucuronidation of morphine, which may lead to a decrease in its effectiveness. As an example of pharmacogenetic changes in pharmacodynamics can be considered malignant hyperthermia, which occurs due to exposure to volatile anesthetics and depolarizing muscle relaxants in mutations in the RYR1 gene. Carriers of the minor allele (G) of the 5HT2A rs6313 gene require less propofol and 40% less time to start induction of anesthesia.

**Conclusions.** The efficacy and safety of perioperative drugs are largely related to the pharmacogenetic aspects of their pharmacokinetics, especially mutations in genes of enzymes of the metabolism. Mutations in the genes of volatile anesthetic receptors and depolarizing muscle relaxants when their used cause a risk of malignant hyperthermia. The application of pharmacogenetics is the need to titrate drugs that have significant variability of action depending on the genotype. It is advisable to avoid the use of drugs with a high risk of pharmacogenetic reactions, if other alternative drugs are available.

**Key words:** pharmacogenetics, general anesthetics, analgesics, muscle relaxants, children.