

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-04>

## Фармакогенетические технологии в рамках персонализированного подхода при болях в спине

**С.В. Митьковский**<sup>1</sup>,  
**Н.Ю. Пономарева**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**В.Г. Митьковский**<sup>1,2</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Е.С. Кипарисова**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Е.В. Екушева**<sup>2,3</sup>, доктор медицинских наук, профессор  
<sup>1</sup>Центральная клиническая больница восстановительного лечения Федерального медико-биологического агентства России, Московская область, д. Голубое  
<sup>2</sup>Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства России, Москва  
<sup>3</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет  
**E-mail:** mitkovskiy\_sergey@mail.ru

*Представлены современные данные о целесообразности персонализированного подхода и изложены критерии отбора пациентов с хронической болью для проведения фармакогенетического тестирования (ФГТ). Целью работы являлось повышение качества жизни пациентов с хронической болью путем проведения ФГТ и персонализированного подбора терапии. Проведено генотипирование 22 пациентов с нежелательными побочными реакциями (НПР) в виде гастропатий, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, и гепатотоксичностью. Проанализированы результаты генотипов изоформ CYP2C9\*3, CYP2C9\*3, UGT1A1. По результатам ФГТ проведена коррекция терапии, в результате чего достигнуто снижение НПР.*

**Ключевые слова:** персонализированная медицина, фармакогенетическое исследование, биопсихосоциальная модель болезни, мультидисциплинарный подход, хроническая боль.

**Для цитирования:** Митьковский С.В., Пономарева Н.Ю., Митьковский В.Г. и др. Фармакогенетические технологии в рамках персонализированного подхода при болях в спине. Врач. 2021; 32 (9): 21–26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-04>

Актуальность проблемы болей в спине (БС) обусловлена, прежде всего, их распространенностью. Это полиэтиологическое прогрессирующее заболевание, значительно снижающее качество жизни (КЖ) пациентов и, к сожалению, не имеющее на данный момент универсального способа лечения. Приступ острой БС в течение жизни испытывает практически каждый человек; >20% людей страдают периодическими БС. Ежегодная распространенность этого состояния колеблется в пределах 12–33%, а распространенность на протяжении жизни – 11–84% в зависимости от страны [1]. Ежегодно хотя бы 1 эпизод БС испытывают 16,8%

населения, у 90% из них боль проходит самостоятельно в течение 6 нед (в том числе у 50% – в течение 1 нед, у 75% – в течение 1 мес), и лишь у 10% пациентов БС приобретает хронический характер, вызывая стойкую утрату трудоспособности [2]. Эпидемиологические исследования, проведенные в последнее время в ряде стран мира, показали высокую распространенность болевых синдромов среди взрослого населения. До 1/4 населения стран, входящих в Евросоюз, охвачены страданиями, связанными с хронической болью [3, 4]. В Российской Федерации БС является столь же актуальной проблемой и носит широкую распространенность. Чуть менее 30% случаев обращения больных трудоспособного возраста в амбулаторно-поликлиническое звено связано с БС [5], что делает эту проблему чрезвычайно актуальной.

Высокая общая стоимость заболевания также свидетельствует о немаловажности названной проблемы. Многие исследования демонстрируют весьма существенные socioэкономические издержки, связанные с этим заболеванием. БС является второй по частоте причиной обращения к специалистам первичного звена, наиболее частым поводом для обращения к неврологу, ортопеду, нейрохирургу и физиотерапевту, а также 3-й по частоте причиной хирургического вмешательства [2, 6, 7].

Согласно ВОЗ, под КЖ понимается интегративный показатель физической, социальной и эмоциональной сфер жизни человека и выражающийся в степени принятия самого себя и комфортности человека и в обществе.

На протяжении последних 30–40 лет в медицине отмечается смена концептуальных подходов рассмотрения человека и болезни. В настоящее время происходит интеграция медицины в рамках биопсихосоциального подхода; основной парадигмой которого является изучение человека в общности восприятия его биологических, психологических и социальных свойств.

Анализируя 2 определения, КЖ и биопсихосоциальной модели, прослеживаются закономерные общности, связанные одними и теми же составляющими, поэтому КЖ человека тесно связано с понятием здоровья во всех его сферах жизнедеятельности.

Порой боль является не только сигнальным маркером, оповещающим о наличии какого-либо неблагополучия в организме (физиологическая боль), но и патологическим (дисфункциональным) проявлением, являющим собой разрушающее влияние на организм в целом (дисфункциональная или ноципластическая боль). В рамках данной проблематики рассматриваются психологические аспекты формирования болевых синдромов и методы их коррекции с помощью как психотерапевтических методик, так и фармакологической поддержки. Ноципластическую боль можно подзревать в случаях отсутствия признаков стимуляции ноцицепторов или травмы/раздражения структур сома-

тосенсорной системы, когда она обусловлена сдвигом патофизиологических цепей, участвующих в контроле боли («синдром центрального усиления боли») [8, 9].

Принимая во внимание концепцию биопсихосоциального подхода, актуальность проблемы обусловлена еще и тем обстоятельством, что БС, в особенности хроническая, нарушает психическое здоровье пациента и его социальную адаптацию, часто сопровождается психопатологическими изменениями, способствуя формированию стойких патопсихологических дисфункций, нарушению сна, а также приводит к избыточной стимуляции симпатoadrenalовой системы, что, в свою очередь, повышает риск сердечно-сосудистых катастроф, и, таким образом, негативно влияет не только на качество жизни, но и на ее продолжительность [10–12].

Важным представляется то, что при лечении больных данной категории нужно помнить, что своевременное и полноценное облегчение страдания пациента приводит к купированию нейрофизиологических причин боли, модулированию психосоциальных и эмоциональных факторов восприятия, и тем самым – повышению КЖ. Производственные, семейные, социальные проблемы влияют на переживание боли. Необходимо учитывать особенности болевых переживаний конкретного пациента и их связь с его психологическим состоянием.

К сожалению, большое число пациентов с болевым синдромом получают неадекватные диагностические подходы и ненадлежащую или субоптимальную помощь. Несмотря на широкое использование медикаментозной терапии, различных манипуляционных методик, интервенционных методов лечения боли, хирургических вмешательств и реабилитационно-восстановительного лечения, среди специалистов, занимающихся данной проблемой, сохраняются неопределенность и разногласия в отношении оптимальных подходов к терапии боли. Важность темы БС подтверждает нарастающее количество исследований, определяющих эффективность, целесообразность и безопасность лечебных подходов и адекватность назначения диагностических тестов.

### **ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬЮ**

Можно выделить различные аспекты и обстоятельства, являющиеся причиной неудач лечения болевого синдрома и, как следствие, переход ее в хроническую форму [13]:

- некорректно установленный диагноз;
- некорректный выбор метода лечения (как медикаментозный, так и хирургический). Одним из примеров этого могут служить неверные рекомендации, например соблюдение длительного постельного режима, или усиление симптоматики после хирургического вмешательства;

- некорректное применение методики лечения (например, неверный уровень или сторона операции, неверно выбранная дозировка препарата);
- отказ от применения лечения в полном объеме, необходимом для облегчения симптомов (например, утверждать, что лекарство неэффективно, не увеличивая при этом дозировку до эффективной, то есть субоптимальная дозировка и/или короткая длительность применения; либо недостаточно проведенная декомпрессия позвоночного канала при стенозе);
- побочные эффекты, ограничивающие полное применение лечения;
- побочные эффекты, обусловленные лечением (например, дегенерация смежного сегмента и т.п.);
- факторы со стороны пациента (такие как состояние здоровья – преморбидный фон, анатомические особенности, аллергия), которые препятствуют применению лечения в полном объеме;
- наличие у пациента коморбидных заболеваний, отягощающих настоящее состояние;
- средовые факторы (курение, злоупотребление алкоголем);
- осложнения, возникшие во время выполнения процедуры;
- технические погрешности вмешательств / процедур (например, отказ от проведения спондилодеза при наличии показаний);
- неверно сформированные ожидания результата (либо со стороны пациента, либо из-за низких ожиданий от лечения со стороны врача);
- судебно-медицинские факторы;
- профессиональные факторы;
- психологические и социальные факторы.

Таким образом, существует целый перечень факторов, являющихся предикторами неудовлетворительного исхода лечения боли, среди них можно выделить группу факторов, связанных с фармакологической поддержкой, таких как: неверно выбранное медикаментозное сопровождение пациента, как в рамках групп препаратов, так и их дозировок; развитие нежелательных побочных реакций (НПР) от применения лекарственных препаратов (ЛП), влияние преморбидного фона и наличия коморбидных заболеваний пациента и средовых факторов на исходы лечения.

### **ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ БОЛИ В СПИНЕ**

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто назначаемых в повседневной врачебной практике. Данные препараты являются наиболее широко используемым инструментом при лечении как острого, так и хронического

ческого болевого синдрома, но, несмотря на несомненную эффективность, как и любые ЛП, обладают НПР [14, 15]. Основными класс-специфическими НПР, связанными с приемом НПВП, являются НПВП-гастропатии и энтеропатии, ассоциированные с приемом НПВП диспепсии, артериальная гипертензия и нефротоксические реакции, кардиоваскулярные осложнения на фоне тромбообразования, а также риски развития кровотечений.

В работах, анализирующих причины кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), для гемостаза которых проводилось эндоскопическое или хирургическое пособие, до половины случаев были связаны с приемом НПВП [16–18].

Все НПВП, независимо от их спектра селективности, в адекватных противовоспалительных дозах имеют равный анальгетический эффект [16]. Это продемонстрировано в ряде рандомизированных исследований противоболевого и противовоспалительного действия селективных и неселективных НПВП при травмах, оперативных вмешательствах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [19, 20]. Однако эмпирически замечено, что пациенты по-разному могут отвечать на один и тот же препарат — при приеме одинаковой дозы у одних возникают НПР, у других клинический эффект препарата не достигается [21].

Следует учитывать, что подавляющее большинство препаратов данной группы являются безрецептурными и легко доступны для населения. От 30 до 60% пациентов, принимающих НПВП, являются лицами пожилого и старческого возраста (старше 60 лет) [22]. В среднем частота развития НПР достигает 25–30% случаев, в то же время диспепсия при приеме НПВП может встречаться в 60% случаев, а у 5% пациентов НПР могут представлять серьезную опасность для жизни [15], при этом от 40 до 75% пациентов, в зависимости от заболевания, не отвечают на медикаментозное лечение [23].

Подавляющее большинство эпизодов серьезных осложнений, связанных с приемом НПВП, возникает у лиц, имеющих определенные факторы риска (ФР): коморбидные состояния, прием ЛП с конкурентными механизмами фармакокинетики и др. Учет факторов риска и назначение более безопасных НПВП на сегодняшний момент является основным методом профилактики НПР.

Необходимо принимать во внимание старение населения, накопление количества сопутствующей коморбидной патологии у пациентов старших возрастных групп и совместный прием нескольких групп препаратов (полипрагмазия), в результате которых развиваются фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия с увеличением риска развития НПР.

Исследования по оценке эффективности и побочных реакций от применения НПВП, демонстрирует

влияние генетических факторов на клиническую эффективность препаратов, а также на частоту возникновения осложнений, в частности риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений [24].

В результате многочисленных исследований стало очевидным, что генетические особенности пациентов могут определять до 50% всех атипичных фармакологических ответов: неэффективность ЛП или НПР [15].

К настоящему времени накоплен значительный научный материал по фармакогенетике НПВП и роли генетических факторов, которые могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, изменяя эффективность и профиль токсичности. Большинство препаратов группы НПВП метаболизируются ферментной системой цитохрома P450, в значительной степени изоформой *CYP2C9*, однако необходимо учитывать и другие изоформы — *CYP2C8\*3*, *CYP2C19*, *CYP1A2* и ферменты UGT, которые играют важную роль в метаболизме большинства НПВП [25].

Фармакогенетические исследования помогают выявить ассоциации между генетическими маркерами, эффективностью и токсичностью НПВП. На основании выявления генетических особенностей пациентов определяются фармакогенетические предикторы неблагоприятных эффектов, проводится прогнозирование фармакологического ответа на ЛП, что позволяет провести персонализированный подбор ЛП и их доз, что может способствовать повышению безопасности и эффективности фармакотерапии [23, 25]. Так в работе А.А. Мурадяна и соавт. описан подход к послеоперационному обезболиванию пациентов с учетом их генетических особенностей, чем достигался оптимальный для конкретного больного подбор дозы, кратность приема препаратов и повышалась эффективность послеоперационной анальгезии и снижение частоты НПР [26].

Целью работы являлось улучшение КЖ и повышение эффективности лечения пациентов с хронической болью посредством проведения фармакогенетического тестирования (ФГТ) и персонализированного подбора фармакологической терапии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках нашего пилотного проекта по проведению ФГТ пациентов с БС, принимающих НПВП, обследованы 22 пациента (женщин — 13, мужчин — 9; средний возраст —  $56 \pm 2$  года). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие.

Для ФГТ отбирали следующие группы пациентов:

- с болевым синдромом, не регрессирующим на фоне комплексного консервативного лечения с применением адекватной фармакотерапии в адекватной дозировке в течение 4 нед;

- с сопутствующей соматической патологией (болезни сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, нарушения системы крови), наличием воздействия средовых факторов (курение, прием алкоголя, профессиональных вредностей), высоким риском развития НПР;
- воздерживающиеся от оперативного лечения при наличии показаний к таковому, либо имеющие высокие операционно-анестезиологические риски;
- с нестандартным индивидуальным ответом на ЛП или которым требуется высокая дозировка НПВП, или у которых ранее отмечались НПР;
- с преобладанием дисфункциональной составляющей болевого синдрома, для которых характерны:
  - бесконтрольный прием ЛП;
  - длительность приема;
  - необходимость комбинированной терапии;
- пациенты пожилого (60–75 лет) и старческого (75–90 лет) возраста, для которых характерны:

- полипрагмазия в связи с необходимостью назначения ЛП по поводу различных заболеваний;
- коморбидность и полиморбидность (сердечно-сосудистые заболевания, патология ЖКТ, действия средовых факторов, высокая частота встречаемости деменции и депрессии);
- высокие риски развития НПР.

Выявленные НПР до и после проведенной персонализированной коррекции медикаментозной терапии по итогам ФГТ приведены в таблице.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Чаще всего НПР со стороны ЖКТ проявлялись в виде НПВП-ассоциированной диспепсии (тошнота, боли и тяжесть в эпигастрии), реже эрозивно-язвенным поражениями верхних отделов ЖКТ, диагностированными на эзофагогастродуоденоскопии. Проявления гепатотоксичности диагностировались по клинической симптоматике (боли в правом

**НПР до и после персонализированной коррекции медикаментозной терапии по итогам ФГТ**  
**ARs before and after personalized correction of drug therapy according to the results of PGT**

Пациент	Генотип			НПР до ФГТ		Назначенные НПВП		НПР после коррекции терапии	
	CYP2C9*2	CYP2C9*3	UGT1A1 6TA/7TA	желудочно-кишечные	гепатотоксические	до ФГТ	после ФГТ и коррекции терапии	желудочно-кишечные	гепатотоксические
1. КС	СТ	АА	6/6	+	–	Ибупрофен	Напроксен	–	–
2. ЦА	СС	АС	7/7	+	+	Ибупрофен	Напроксен	–	–
3. ШЕ	СС	АА	7/7	–	+	Диклофенак	Пироксикам	–	+
4. ДА	СС	АС	7/7	+	+	Ибупрофен	Напроксен	–	–
5. РМ	СС	АА	6/7	+	+	Индометацин	Пироксикам	–	+
6. СА	СС	АА	6/7	+	+	АСК	Мелоксикам	–	+
7. СВ	СС	АА	6/6	+	–	АСК	Напроксен	–	–
8. ДС	СС	АА	6/6	+	–	АСК	Целекоксиб	–	–
9. ПВ	СС	АА	6/6	+	–	Ибупрофен	Целекоксиб	–	–
10. НЕ	СС	АА	6/7	–	+	Кетопрофен	Напроксен	–	–
11. ДВ	СС	АА	6/7	–	+	Ибупрофен	Целекоксиб	–	–
12. ГИ	СС	АА	7/7	–	+	Диклофенак	Целекоксиб	–	+
13. ГС	СТ	АА	6/6	+	–	Пироксикам	Целекоксиб	–	–
14. МА	СС	АА	6/6	+	–	Диклофенак	Пироксикам	–	–
15. ТА	СС	АС	6/7	–	+	Ибупрофен	Напроксен	–	–
16. ШС	СС	АА	7/7	–	+	Диклофенак	Целекоксиб	–	–
17. ПИ	СС	АС	7/7	+	+	Диклофенак	Напроксен	+	–
18. ПА	СТ	АС	6/7	+	+	Ибупрофен	Напроксен	+	–
19. ПЕ	СС	АА	6/6	+	–	Диклофенак	Мелоксикам	–	–
20. КА	СС	АА	6/7	–	+	Диклофенак	Целекоксиб	–	–
21. СЕ	СС	АА	6/6	+	–	Ибупрофен	Целекоксиб	–	–
22. СС	СТ	АА	6/7	+	+	Пироксикам	Целекоксиб	–	–

*Примечание.* АСК – ацетилсалициловая кислота.



подреберье, желтушность кожного покрова), так и по лабораторным показателям (гипербилирубинемия, повышение трансаминаз крови). В рамках генотипирования для диагностики нами взяты 2 медленных аллеля *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*, приводящих к снижению активности изоформы *CYP2C9*, ферментной системы цитохрома P450, так как большинство НПВП метаболизируется именно этой ферментной системой. Дополнительно проведен анализ метаболизма II фазы (глюкуронизация). Для большинства НПВП метаболизм II фазы проходит посредством UGT (уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы), который имеет генетический полиморфизм. Учитывая, что в лабораторных анализах у наших пациентов отмечалась гипербилирубинемия, то в рамках ФГТ мы проводили исследование гена *UGT1A1*, ответственного не только за метаболизм НПВП, но и за развитие синдрома Жильбера.

Среди пациентов, которым проводилось генотипирование, у 16 выявлены симптомы, характерные для НПВП-гастропатии, и у 14 – проявления гепатотоксичности, причем у 7 пациентов было сочетание жалоб со стороны ЖКТ и печени. При анализе генотипирования по изоформе *CYP2C9\*2* выявлены 4 гетерозиготных пациента, а по изоформе *CYP2C9\*3* – 5 пациентов было гетерозиготными, что связано с риском развития НПВП-гастропатий. При ФГТ пациентов на *UGT1A1*, 6 пациентов оказались с гомозиготным генотипом и 8 – гетерозиготным, что характеризуется высокими рисками развития синдрома Жильбера.

По результатам генотипирования всем пациентам проведена коррекция и персонализированный подбор НПВП-терапии, что существенно снизило количество НПР (см. таблицу).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, персонализированный подход – выбор наиболее безопасного НПВП на основе результатов генотипирования позволяет избежать ятрогенных осложнений, повысить КЖ пациента и увеличить эффективность лечения болевого синдрома.

Следует отметить, что в настоящее время в России проведение фармакогенетического исследования для пациентов, принимающих НПВП, четко не регламентировано и не включено в стандарты и протоколы ведения пациентов с хронической болью [27].

Разработка методов и средств эффективной профилактики данных осложнений, принимая во внимание широкий оборот НПВП среди населения, рассматривается медицинским сообществом как важная медицинская и социальная задача. Основным звеном указанных мер профилактики в большинстве рекомендаций является персонализированный подход для назначения НПВП с учетом клинических особенностей заболеваний, факторов риска, имеющихся у пациента, и фармакологических свойств конкретных препаратов

из этой группы. Одним из методов этой профилактики является создание гармонизированных протоколов для отбора пациентов на ФГТ.

\* \* \*

Работа выполнена на базе ФГБУЗ «Центральная клиническая больница восстановительного лечения Федерального медико-биологического агентства».

**Источник финансирования:**  
Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:**  
конфликт интересов не заявляется.

## Литература/Reference

1. Walker B.F. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord.* 2000; 13 (3): 205–17. DOI: 10.1097/00002517-200006000-00003
2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник РАМН.* 2012; 9: 54–8 [Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Chronic pain: medico-biologic and socio-economic aspects. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012; 9: 54–8 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v67i9.407
3. Ахмадеева Л.Р., Раянова Г.Ш. Острые неспецифические боли в пояснице как медикосоциальная проблема. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; 3: 113 [Akhmadeeva L.R., Rayanova G.S. Acute non-specific low back pain as a medical and social problem. *Modern problems of science and education.* 2016; 3: 113 (in Russ.)].
4. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006; 10: 287–333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
5. Эрдеc Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. *Тер арх.* 2008; 5: 59–66 [Érdes S.F., Dubinina T.V., Galushko E.A. Low back pain in general medical practice. *Ter arkh.* 2008; 80 (5): 59–61 (in Russ.)].
6. Титова Н.В. Пациент с неспецифической болью в нижней части спины: алгоритм диагностики и терапии. *РМЖ.* 2016; 12: 775–81 [Titova N.V. Patient s nespetsificheskoi bol'yu v nizhnei chasti spiny: algoritm diagnostiki i terapii. *RMZh.* 2016; 12: 775–81 (in Russ.)].
7. Cypress B.K. Characteristics of physician visits for back symptoms: A national perspective. *Am J Public Health.* 1983; 73 (4): 389–95. DOI: 10.2105/ajph.73.4.389
8. Якупов Э.З., Якупова С.П., Муслимова Е.А. Мультивекторный характер купирования острой и хронической боли и необходимость использования копинг-стратегий ее преодоления. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115 (12): 98–103 [Yakupov É.Z., Yakupova S.P., Muslimova E.A. The multivector nature of relief of acute and chronic pain and necessity of using pain coping strategies. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015; 115 (12): 98–103 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201511511298-103
9. Blumer D., Heiborn M. Chronic pain as a variant of depressive disease: the pain prone disorder. *J Nerv Dis.* 1981; 170: 381–406. DOI: 10.1097/00005053-198207000-00001
10. Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003; 81 (9): 646–56.
11. Спириh Н.Н., Киселев Д.В. Проблемы хронической боли в спине: фасеточный синдром. *РМЖ.* 2015; 17: 1025–30 [Spirin N.N., Kiselev D.V. Problemy khronicheskoi boli v spine: fasetochnyi sindrom. *RMZh.* 2015; 17: 1025–30 (in Russ.)].
12. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006; 10: 287–333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
13. Burchiel K.J. (Ed). *Surgical Management of pain.* 2<sup>nd</sup> ed. Thieme, 2015; p. 37–42.

14. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Данилов А.Б. Вопросы длительной терапии болевых синдромов. *РМЖ*. 2015; 23 (30): 16–8 [Kotova O.V., Akarachkova E.S., Danilov A.B. Voprosy dlitel'noi terapii bolevykh sindromov. *RMZh*. 2015; 23 (30): 16–8 (in Russ.)].

15. Журавлева М.В., Обжерина А.Ю. Актуальные вопросы повышения безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов: значение фармакогенетических исследований. *Ведомости НЦЭСМП: Клиническая фармакология*. 2011; 2: 31–4 [Zhuravleva M.V., Obzherina A.Yu. Topical issues of improving the safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the importance of clinical pharmacology. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2011; 2: 31–4 (in Russ.)].

16. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике», 2015; 41 с. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii «Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoy praktike», 2015; 41 p. (in Russ.)].

17. Гельфанд Б.Р., Протченко Д.Н., Бабаянц А.В. и др. Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: от эпидемиологии до формирования концепции консервативной терапии. *Инфекции в хирургии*. 2013; 4: 11–7 [Gelfand B.R., Protsenko D.N., Babayants A.V. et al. Upper gastrointestinal tract acute bleeding: from epidemiology to the conservative therapy concept formation. *Infektsii v khirurgii*. 2013; 4: 11–7 (in Russ.)].

18. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16 (5): 821–47. DOI: 10.18433/j3vw2f

19. Stam W., Jansen J., Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J*. 2012; 6: 6–20. DOI: 10.2174/1874312901206010006

20. Roelofs P.D., Deyo R.A., Koes B.W. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 1: CD000396. DOI: 10.1002/14651858.CD000396.pub3

21. Махарин О.А., Женило В.М., Патюченко О.Ю. Современные представления о фармакогенетике боли. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (3): 219–23 [Makharin O.A., Zhenilo V.M., Patyuchenko O.Yu. Modern ideas about the pharmacogenetics of pain (review). *Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2016; 61 (3): 219–23 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-219-223

22. Игнатов Ю.Д., Кукес В.Г., Мазуров В.И. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Ignatov Yu.D., Kukes V.G., Mazurov V.I. Klinicheskaya farmakologiya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv. M.: GEOTAR-Media, 2010 (in Russ.)].

23. Сычев Д.А., Кукес В.Г., Ташенова А.И. Фармакогенетическое тестирование – новая медицинская технология. *Модернизация здравоохранения: политика и управление в здравоохранении*. 2010; 2: 39–43 [Sychev D.A., Kukes V.G., Tashenova A.I. Pharmacogenetic testing: a new medical technology. *Modernizatsiya zdavookhraneniya: politika i upravlenie v zdavookhraneni*. 2010; 2: 39–43 (in Russ.)].

24. Blanco G., Martinez C., Ladero J.M. et al. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18 (1): 37–43. DOI: 10.1097/FPG.0b013e3282f305a9

25. Леонова М.В., Алимова Э.Э. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. *Медицинский совет*. 2018; 21: 204–9 [Leonova M.V., Alimova E.E. Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: existing problems for clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018; 21: 204–9 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-204-209

26. Мурадян А.А., Благовестнов Д.А., Сычев Д.А. Применение фармакогенетических подходов к послеоперационному обезболиванию. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2019; 2: 26–17 [Muradyan A.A., Blagovestnov D.A., Sychev D.A. Primeneniye farmakogeneticheskikh podkhodov k posleoperatsionnomu obezbolivaniyu. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019; 2: 26–17 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10054

27. Екушева Е.В. Современные подходы к терапии хронической ежедневной головной боли. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 1: 93–8 [Ekusheva E.V. Current approaches to therapy of chronic daily headache. *Siberian Medical Review*. 2017; 1: 93–8 (in Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-93-98

## PHARMACOGENETIC TECHNOLOGIES AS PART OF A PERSONALIZED APPROACH FOR BACK PAIN

**S. Mitkovsky<sup>1</sup>; N. Ponomareva<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; V. Mitkovsky<sup>1,2</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor E. Kiparisova<sup>2</sup>, MD; Professor E. Ekusheva<sup>2,3</sup>, MD**

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital for Rehabilitation Treatment, Federal Biomedical Agency of Russia, Goluboe Village, Moscow Region

<sup>2</sup>Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

<sup>3</sup>Belgorod State National Research University

*The paper presents an update on the feasibility of a personalized approach and sets forth the criteria for selecting patients with chronic pain for pharmacogenetic testing (PGT).*

**Objective:** to improve quality of life in patients with chronic pain through PGT and personalized therapy selection. Genotyping was performed in 22 patients with adverse reactions (ARs) as gastropathies associated with the intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatotoxicity. The results of CYP2C9\*3, CYP2C9\*3, and UGT1A1 genotypes were analyzed. According to the results of PGT, the therapy was corrected, causing the ARs to decrease.

**Key words:** personalized medicine, pharmacogenetic study, biopsychosocial model of illness, multidisciplinary approach, chronic pain.

**For citation:** Mitkovsky S., Ponomareva N., Mitkovsky V. et al. Pharmacogenetic technologies as part of a personalized approach for back pain. *Vrach*. 2021; 32 (9): 21–26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-04>