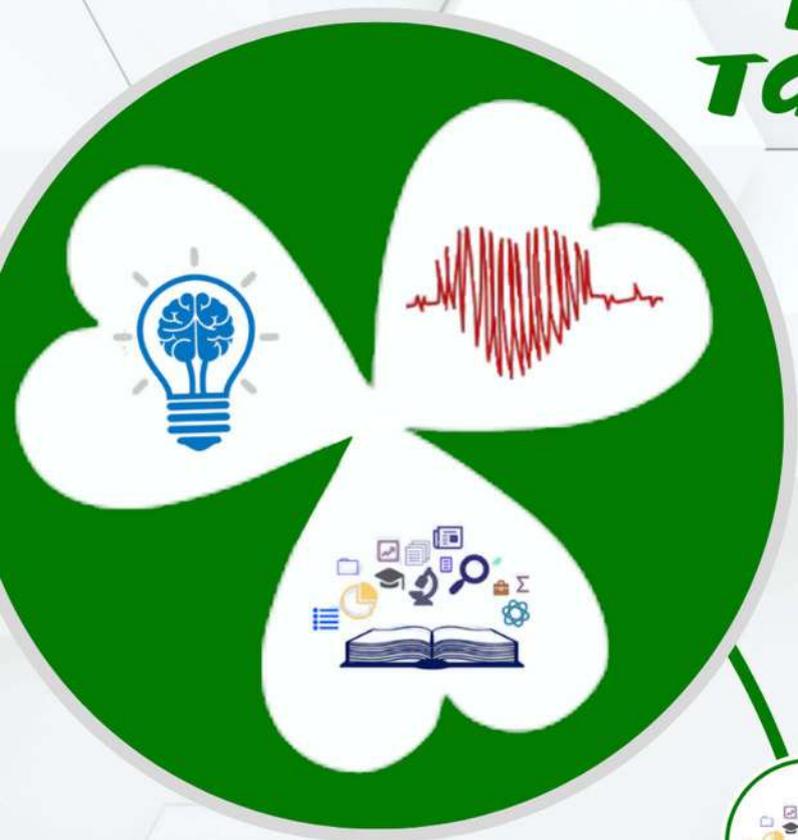




Наукові перспективи
Видавнича група

Перспективи та інновації науки



- Нестерчук Н.Є., Петровська Н.С. 2446**
ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ ПРИ МУКОВІСЦИДОЗИ
- Нефьодов О.О., Нефьодова О.О., Севрюков О.В., Шевченко І.В., Грузд В.В. 2458**
СТРАТЕГІЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ В АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ
- Нефьодов О.О., Сахарова Т.С., Семененко С.І., Севрюков О.В., Тереховський А.І., Воронцова Л.Л., Беседін О.М. 2470**
ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІКОФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ БОЛЬОВОГО ВІДЧУТТЯ
- Обухова О.А., Ластовець М.О. 2485**
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ГЕНЕТИЧНІ ТА НЕЙРОМЕТАБОЛІЧНІ МЕХАНІЗМИ ОЖИРІННЯ
- Первак М.П., Єгоренко О.С., Букрєєва Н.І., Кащенко О.А., Ляшенко С.Л. 2497**
ОСОБЛИВОСТІ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ З ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛ-ІНДУКОВАНИМ ЕПІЛЕПТИЧНИМ СИНДРОМОМ У ВІДКРИТОМУ ПОЛІ ТА ТЕСТІ ВИМУШЕНОГО ПЛАВАННЯ ЗА УМОВ ТРАНС-КРАНІАЛЬНОГО ВПЛИВУ НИЗЬКОІНТЕНСИВНИМ ПУЛЬСУЮЧИМ УЛЬТРАЗВУКОМ
- Петруняк С.О., Воронич-Семченко Н.М. 2509**
ЗМІНИ ВМІСТУ ОКСИПРОЛІНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ІЗ ГІПОТИРЕОЇДНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ТА ІНСУЛІНО-РЕЗИСТЕНТНІСТЮ
- Плеш І.А., Борейко Л.Д., Перижняк А.І., Юрків О.І., Борейко С.О. 2518**
ДІАГНОСТИКА ОБ'ЄМЗАЛЕЖНОГО ВАРІАНТУ ЕСЕНЦІЙНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ II СТАДІЇ З УРАХУВАННЯМ ЦИРКАДІАННОГО РИТМУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ
- Пліс М.О., Царьов О.В. 2531**
ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА МАРКЕРІВ СТРЕСУ ПІСЛЯ РОБОТ - АСИСТОВАНИХ ОПЕРАЦІЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВАРІАНТУ АНЕСТЕЗІЇ

УДК 615.015.4:615.1:616-009.7

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-2\(60\)-2470-2484](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-2(60)-2470-2484)

Нефьодов Олександр Олександрович доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної фармації, Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова. м. Одеса, <https://orcid.org/0000-0002-5796-1852>

Сахарова Тетяна Семенівна доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри загальної та клінічної фармації, Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова. м. Одеса, <https://orcid.org/0000-0002-6815-1695>

Семененко Святослав Ігорович доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. Вінниця, <https://orcid.org/0000-0003-3148-2199>

Севрюков Олександр Вікторович кандидат фармацевтичних наук, доцент, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, <https://orcid.org/0000-0003-1830-8081>

Тереховський Анатолій Іванович, кандидат мед. наук, доцент, доцент ЗВО кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та МНС ВНМУ ім. Пирогова. Вінниця, <https://orcid.org/0009-0006-8797-3500>

Воронцова Лоліта Леонідівна доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри лабораторної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (навчально-науковий інститут післядипломної освіти), <https://orcid.org/0000-0003-4115-2951>

Бєсєдін Олександр Михайлович лікар-хірург відділення гнійно-септичної хірургії Комунальне некомерційне підприємство "Міська клінічна лікарня 4" Дніпровської міської ради, кандидат медичних наук, м.Дніпро, <https://orcid.org/0000-0002-3349-9747>

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІКОФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ БОЛЬОВОГО ВІДЧУТТЯ

Анотація. Больовий синдром, незалежно від його етіології та тривалості, залишається однією з основних причин втрати працездатності та погіршення якості життя у сучасному суспільстві. Попри розширення арсеналу анальгетичних засобів, клінічна практика й надалі стикається з вираженою

ISSN 2786-4952 Online

міжіндивідуальною варіабельністю ефективності та безпеки фармакотерапії болю. У цьому контексті фармакогенетика набуває особливого значення як інструмент персоналізації лікування, що дозволяє враховувати генетично зумовлені особливості метаболізму та фармакодинаміки лікарських засобів. У роботі представлено узагальнення сучасних наукових даних щодо ролі фармакогенетичних чинників у формуванні відповіді на анальгетики з акцентом на клінічно валідовані біомаркери та можливості їх практичного застосування. Проведено нарративний аналіз публікацій, присвячених впливу генетичних поліморфізмів на фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики препаратів, що застосовуються для лікування болю. Особливу увагу приділено генам, задіяним у біотрансформації та транспорті лікарських засобів, а також механізмам рецепторної сигналізації.

Узагальнені дані свідчать, що генетична варіабельність суттєво впливає як на анальгетичну ефективність, так і на ризик розвитку небажаних реакцій. Найбільш клінічно значущими фармакогенетичними маркерами залишаються *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* та алелі *HLA-B15:02** і *HLA-A31:01**. Використання фармакогенетично обґрунтованих підходів сприяє підвищенню ефективності знеболення, зменшенню частоти опіоїд-асоційованих ускладнень та впровадженню опіоїд-зберігаючих стратегій лікування.

Фармакогенетичне тестування слід розглядати як важливу складову персоналізованого менеджменту болю, інтеграція якої у клінічну практику може покращити результати терапії та безпеку пацієнтів.

Ключові слова: фармакогенетика, фармакологія, фармакокінетика, клінічна фармакологія, біль, опіоїди, НПЗЗ, антидепресанти, знеболення, побічна дія, метаболізм, ад'ювантні анальгетики.

Nefodov Oleksandr Oleksandrovych Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacy, I.I. Mechnikov Odesa National University. Odesa, <https://orcid.org/0000-0002-5796-1852>

Tetiana Semenivna Sakharova Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of General and Clinical Pharmacy, Odesa I. I. Mechnikov National University. Odesa, <https://orcid.org/0000-0002-6815-1695>

Semenenko Sviatoslav Ihorovych Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University. Vinnytsia, <https://orcid.org/0000-0003-3148-2199>

Sevriukov Oleksandr Viktorovych PhD (Pharmacy), Associate Professor, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy. 17 Defenders of Ukraine Square, Kharkiv, <https://orcid.org/0000-0003-1830-8081>

Terekhovskiy Anatolii Ivanovich associate professor, candidate of medicine of science, associate professor Department of Anesthesiology and Intensive Care, of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Vinnytsia, <https://orcid.org/0009-0006-8797-3500>

Vorontsova Lolita Leonidivna Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Educational and Research Institute of Postgraduate Education), <https://orcid.org/0000-0003-4115-2951>

Besedin Oleksandr Mykhailovych surgeon of the Department of Purulent-Septic Surgery, Municipal Non-Commercial Enterprise "City Clinical Hospital No. 4" of the Dnipro City Council, Candidate of Medical Sciences, Dnipro, <https://orcid.org/0000-0002-3349-9747>

PHARMACOGENETIC AND CLINICAL PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF VARIABILITY IN PAIN PERCEPTION

Abstract. Pain syndrome, regardless of its etiology and duration, remains one of the leading causes of disability and deterioration in quality of life in modern society. Despite the expansion of the therapeutic arsenal of analgesic agents, clinical practice continues to face pronounced interindividual variability in the efficacy and safety of pain pharmacotherapy. In this context, pharmacogenetics is gaining particular importance as a tool for personalized treatment, enabling consideration of genetically determined features of drug metabolism and pharmacodynamics. This paper presents a synthesis of current scientific evidence on the role of pharmacogenetic factors in shaping responses to analgesics, with a focus on clinically validated biomarkers and their potential for practical application.

A narrative review of publications addressing the impact of genetic polymorphisms on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in pain management was conducted. Special attention was given to genes involved in drug biotransformation and transport, as well as to receptor-mediated signaling mechanisms.

The summarized data indicate that genetic variability significantly affects both analgesic efficacy and the risk of adverse drug reactions. The most clinically relevant pharmacogenetic markers include *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, and the *HLA-B15:02** and *HLA-A31:01** alleles. The use of pharmacogenetically informed approaches contributes to improved pain control, a reduction in opioid-associated complications, and the implementation of opioid-sparing treatment strategies. Pharmacogenetic testing should be regarded as an important component of personalized pain management, the integration of which into clinical practice has the potential to improve therapeutic outcomes and enhance patient safety.

Keywords: pharmacogenetics, pharmacology, clinical pharmacology, pharmacokinetics, pain, opioids, NSAIDs, antidepressants, analgesia, side effect, metabolism, adjuvant analgesics.

Постановка проблеми. Лікування больового синдрому залишається одним із найбільш складних завдань сучасної клінічної медицини. Попри досягнення у фармакології та розвиток медичних технологій, значна частка пацієнтів продовжує відчувати виражений біль, зокрема у післяопераційному періоді. За даними клінічних спостережень, у понад половини прооперованих осіб реєструється біль помірної або високої інтенсивності, що свідчить про обмежену ефективність стандартних підходів до знеболення. Біль є багатокомпонентним сенсорно-емоційним феноменом, який виникає у відповідь на ушкодження тканин або їх загрозу. За відсутності адекватного контролю він негативно впливає на функціонування життєво важливих систем організму, уповільнює відновлення та сприяє розвитку ускладнень з боку дихальної, серцево-судинної, ниркової та травної систем. Водночас клінічна відповідь на анальгетики характеризується значною індивідуальною варіабельністю, що ускладнює досягнення оптимального знеболення.

З метою підвищення ефективності терапії часто застосовуються комбіновані схеми анальгезії, однак поєднання декількох препаратів нерідко супроводжується зростанням ризику небажаних реакцій. У цьому контексті фармакогенетика, як складова персоналізованої медицини, відкриває нові можливості для прогнозування відповіді на лікування та індивідуалізації фармакотерапії болю [1].

Аналіз останніх досліджень і публікацій Фармакогенетика, основа персоналізованої медицини, пропонує перспективну стратегію покращення лікування болю, дозволяючи клініцистам передбачати реакцію пацієнта на анальгетики. Цей підхід включає аналіз генетичних поліморфізмів, які впливають на реакцію на ліки [2]. Гени, пов'язані з ферментами, рецепторами та іншими компонентами шляхів утворення болю, що метаболізують ліки, є ключовими детермінантами результатів лікування.

Більшість препаратів, включаючи багато анальгетиків, метаболізуються ферментами цитохрому P450 (CYP450). Поліморфізм генів CYP може суттєво впливати на активність ферментів і, як наслідок, на результати лікування. Окрім генетичних факторів, індивідуальні реакції на препарат також модулюють такі змінні, як вік, маса тіла, фізіологічний стан, соціокультурні впливи та лікарська взаємодія [3]. Інтеграція фармакогенетики в періопераційний догляд та ширші стратегії лікування болю має значний потенціал. Цей підхід може покращити терапевтичні результати, зменшити потребу в опіоїдах та мінімізувати побічні ефекти. Використовуючи фармакогенетичні біомаркери для вибору та дозування препаратів, клініцисти можуть вийти за рамки традиційної парадигми спроб і помилок і перейти до більш точної, індивідуалізованої моделі лікування.

Метою дослідження є узагальнення сучасних фармакогенетичних і клінікофармакологічних даних щодо варіабельності больової відповіді та обґрунтування можливостей використання фармакогенетичних біомаркерів для персоналізації лікування болю.

Результати дослідження та їх обговорення. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є одними з найбільш широко призначених ліків для лікування гострого та хронічного болю [4]. Вони справляють свою знеболюючу, протизапальну та жарознижувальну дію головним чином шляхом пригнічення ферментів циклооксигенази (ЦОГ) - ЦОГ-1 та ЦОГ-2 - тим самим зменшуючи синтез простагландинів, що беруть участь у передачі больових сигналів, запаленні та лихоманці [5]. Незважаючи на широке застосування, НПЗП демонструють значну міжіндивідуальну варіабельність фармакокінетики та профілів токсичності. Генетичні поліморфізми метаболічних ферментів відіграють значну роль у модуляції системного впливу та пов'язаного з ним ризику несприятливих наслідків.

Фермент цитохрому P450 CYP2C9 є основним печінковим ферментом, відповідальним за метаболізм кількох нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), включаючи целекоксиб, піроксикам, ібупрофен, мелоксикам та диклофенак. Генетичні поліморфізми в гені CYP2C9 суттєво впливають на ферментативну активність та кліренс, особливо у носіїв алелів *2 (p.R144C; rs1799853) та *3 (p.I359L; rs1057910) [6, 7]. Ці варіанти пов'язані зі зниженою (CYP2C9*2) або відсутністю функції (CYP2C9*3) і часто зустрічаються в європейських популяціях.

На основі комбінації успадкованих алелів, осіб класифікують як повільних метаболізаторів (PM, бал активності 0–0,5), проміжних метаболізаторів (IM, бал 1–1,5) або нормальних метаболізаторів (NM, бал 2) [8]. PM та IM демонструють знижений кліренс та підвищену концентрацію НПЗП у плазмі, що призводить до підвищеного ризику шлунково-кишкової кровотечі, порушення функції нирок та серцево-судинних подій, особливо при тривалому застосуванні [9, 10].

Дані, отримані в рекомендаціях щодо дозування СРІС, підкреслюють, що поліморфізми CYP2C9 суттєво впливають на фармакокінетику НПЗП, причому IM (AS 1.5) можуть розпочинати стандартні дози целекоксибу, флурбіпрофену, ібупрофену та лорноксикаму без значного підвищення експозиції, тоді як пацієнти з AS 1.0 повинні починати з найнижчої дози та ретельно стежити за побічними ефектами [9]. PM (AS 0) повинні розпочинати терапію лише з 25–50% від найнижчої рекомендованої дози або, бажано, використовувати альтернативні анальгетики, що не залежать від CYP2C9 (наприклад, аспірин, напроксен, метамізол) та відкладати будь-яке збільшення дози до досягнення стаціонарного стану через тривалий період напіввиведення. Щодо мелоксикаму, його довший період напіввиведення (15–20 год) означає, що IM з AS 1.5 можуть використовувати стандартну терапію економно, тоді як IM з AS 1 повинні або починати з половини найнижчої дози, або обрати альтернативу, зі збільшенням

доза лише через ≥ 7 днів; Лікарям, що приймають препарати тривалої дії, слід повністю уникати його через очікуваний період напіввиведення >100 годин [11]. Для препаратів дуже тривалої дії, таких як піроксикам і теноксикам (30–86 годин і ~ 60 годин відповідно), внутрішньом'язові препарати (AS 1) та препарати тривалої дії (AS 0) найкраще лікувати альтернативними НПЗП, враховуючи непрактичність безпечного титрування [6].

Важливо, що клінічний вплив варіантів *CYP2C9* може відрізнитися залежно від конкретного НПЗП. Такі препарати, як ацеклофенак, диклофенак, індометацин, люміракоксиб, метамізол, набуметон та напроксен, що метаболізуються кількома шляхами, можуть бути менш схильні до впливу фенотипу *CYP2C9* [5]. Однак у пацієнтів, які потребують хронічної терапії НПЗП, наприклад, при остеоартриті або болю, пов'язаному з раком, генотип-керований відбір може запропонувати безпечніший довгостроковий підхід.

CYP2C8, ген, розташований поблизу *CYP2C9* на 10-й хромосомі, має спільну субстратну специфічність, що перекривається. Цікаво, що *CYP2C8*3* знаходиться в сильній нерівновазі зчеплення з *CYP2C9*2*. Хоча внесок *CYP2C8* у метаболізм НПЗП менш чітко визначений, він може бути релевантним у випадках, що стосуються піроксикаму або диклофенаку. Однак недостатньо доказів того, що генотип *CYP2C8* впливає на клінічні рішення [5].

Аналогічно, ферменти та транспортери фази II, такі як родина UGT, ABCB1 та SLCO1B1, досліджувалися на предмет їхньої ролі в метаболізмі та розподілі НПЗП. UGT2B7 сприяє глюкуронізації диклофенаку, а поліморфізми можуть впливати на печінкову токсичність, хоча дані суперечливі. Варіанти *ABCB1* та *SLCO1B1* можуть впливати на поглинання та виведення препарату печінкою, змінюючи експозицію препарату [5, 12]. Однак жоден з цих генів наразі не відповідає порогам для рекомендацій CPIC або DPWG.

Серед НПЗП фармакогенетичний вплив *CYP2C9* є найбільш клінічно значущим і найкраще підтвердженим сучасними доказами. Згідно з рекомендаціями CPIC, знижена функція *CYP2C9* вимагає або корекції дози, або терапевтичної замісної терапії, щоб уникнути токсичності. Хоча інші метаболічні та транспортні гени можуть сприяти міжіндивідуальній варіабельності, їхня клінічна корисність залишається непідтвердженою. У пацієнтів, які потребують хронічної терапії НПЗП, або тих, хто має вищий початковий ризик (літні люди, ниркова недостатність, супутні серцево-судинні захворювання), превентивне генотипування *CYP2C9* є прагматичним кроком до безпечнішої, персоналізованої анальгетичної допомоги [5, 6].

Опіїодні анальгетики широко застосовуються для купірування помірного та сильного больового синдрому, зокрема у післяопераційний період, при онкологічних захворюваннях та тяжких формах хронічного болю. Їх терапевтичний ефект реалізується через активацію опіїодних рецепторів центральної та периферичної нервової системи, що призводить до зменшення передачі больових імпульсів та зміни емоційного сприйняття болю.

Разом із високою анальгетичною ефективністю опіюїди характеризуються значним ризиком розвитку небажаних реакцій, включаючи пригнічення дихання, нудоту, закрепи, седацію та формування залежності. Клінічні спостереження демонструють суттєві індивідуальні відмінності у відповіді на опіюїдну терапію, які лише частково пояснюються відмінностями у дозуванні чи супутній патології. Все більше доказів вказує на провідну роль генетичних факторів у модуляції опіюїдної відповіді [13, 14].

CYP2D6 – це високополіморфний фермент, який відіграє клінічно значущу фармакогенетичну детермінанту в опіюїдній терапії, особливо для препаратів, що потребують метаболічної активації (наприклад, кодеїн і трамадол), які повинні бути перетворені CYP2D6 на морфін і О-десметилтрамадол відповідно, щоб мати значущий знеболювальний ефект. Було описано понад 130 алельних варіантів, що призводить до суттєвих відмінностей в активності ферментів і до чотирьох основних фенотипів: PM, IM, NM та UM [15].

PM несуть два нефункціональні алелі (*3, *4, *5, *6) та демонструють серйозно порушену конверсію проліків, що призводить до терапевтичної невдачі. З іншого боку, ультрашвидкі метаболізатори часто несуть кілька активних копій генів (*1xN, *2xN), що призводить до надмірного утворення активних метаболітів та підвищеного ризику токсичності, індукованої опіюїдами, включаючи потенційно небезпечну для життя пригнічення дихання. IM зазвичай несуть один нефункціональний алель та один алель зі зниженою функцією (*9, *10, *17, *29, *41) або два алелі зі зниженою функцією, що призводить до зниження ферментативної активності та потенційно зниження ефективності. NM зазвичай несуть два повністю функціональні алелі (*1, *2) або один функціональний плюс один алель зі зниженою функцією, і зазвичай реагують на стандартні дози, як очікується [16].

Ці фармакогенетичні відмінності мають критичні клінічні наслідки. Як рекомендації CPIC, так і рекомендації DPWG радять не використовувати кодеїн і трамадол особам, класифікованим як неметаболізуючі (NM) або неметаболізуючі (NM) CYP2D6, через значно підвищений ризик терапевтичної невдачі або опіюїдної токсичності відповідно. При NM значно знижене або відсутнє утворення активних метаболітів, таких як морфін або О-десметилтрамадол, призводить до субоптимальної анальгетичної відповіді, тоді як при NM прискорене перетворення призводить до супратерапевтичних рівнів і підвищеного ризику побічних ефектів, включаючи загрозу для життя дихальну депресію.

В обох випадках слід використовувати альтернативний анальгетик, який не метаболізується (або мінімально метаболізується) CYP2D6. Для інфузійних препаратів (IM) обидві рекомендації рекомендують ретельний моніторинг анальгетичної відповіді, при цьому DPWG додатково пропонує збільшення дози або заміну препарату, якщо ефективність недостатня. Примітно, що DPWG не рекомендує будь-яку корекцію дози у NM або NM, наголошуючи на необхідності

ISSN 2786-4952 Online

повністю уникати цих препаратів у таких пацієнтів через непередбачуваність їх клінічних ефектів [16].

Ген *OPRM1* кодує μ -опіоїдний рецептор - основну мішень дії більшості опіоїдних анальгетиків. Поліморфізм A118G (rs1799971) асоціюється зі змінами експресії та функціональної активності рецептора, що впливає на клінічну відповідь на опіоїдну терапію.

Носії варіанта G можуть мати знижену чутливість до опіоїдів і потребувати вищих доз для досягнення адекватного знеболення. Водночас підвищення дозування в таких пацієнтів збільшує ризик дозозалежних побічних ефектів, що ускладнює клінічне ведення. Хоча результати досліджень щодо клінічної значущості цього поліморфізму залишаються неоднозначними, накопичені дані свідчать про його потенційну роль у формуванні індивідуальної відповіді на лікування [16].

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) регулює деградацію катехоламінів, таких як дофамін та норадреналін, у центральній нервовій системі, обидва з яких відіграють певну роль в ендогенній модуляції болю. Було показано, що численні SNP впливають на ферментативну активність та модулюють чутливість людини до болю [17].

Найбільш детально вивчений функціональний поліморфізм, Val158Met (rs4680), пов'язаний зі зниженою ферментативною активністю у носіїв алеля Met, особливо у генотипі Met/Met. Ці особи, як правило, мають вищий катехоламінергічний тонус і можуть демонструвати більшу больову чутливість та змінену реакцію на опіоїди. Дані свідчать про те, що особи з Met/Met можуть краще реагувати на опіоїди або, навпаки, бути більш схильними до гіпералгезії, викликані опіоїдами, але результати не є послідовними.

Три основні гаплотипи *COMT* - низька (LPS), середня (APS) та висока больова чутливість (HPS) - були пов'язані з експериментальною больовою чутливістю. Ці гаплотипи (LPS: GCGG; APS: ATCA; HPS: ACCG), що визначаються комбінаціями SNP (rs6269, rs4633, rs4818, rs4680), пов'язані з міжіндивідуальною варіабельністю потреб в опіоїдах у післяопераційному періоді [17]. Ефект *COMT*, ймовірно, залежить від контексту та залежить від екологічних та психологічних факторів.

Наразі CPIC не підтримує використання генотипування *COMT* у клінічному прийнятті рішень щодо опіоїдної терапії. Як і *OPRM1*, *COMT* може стати актуальним в інтегративних фармакогеномних моделях, але не як окремий біомаркер [16].

Були досліджені й інші гени, що беруть участь у фармакокінетиці опіоїдів. Ферменти CYP3A відповідають за N-деалкілування та інактивацію синтетичних фенілпіперидинів, таких як фентаніл та альфентаніл, а також напівсинтетичних опіоїдів, таких як гідрокодон та оксикодон. Метадон метаболізується переважно шляхом N-деметилування за допомогою CYP2B6 [16]. Хоча генетична мінливість цих ферментів може впливати на кліренс препарату та системну

експозицію, результати дослідження були суперечливими, а фактори навколишнього середовища, такі як наявність індукторів або інгібіторів ферментів, як правило, мають більший вплив. Як наслідок, ці генетичні варіанти не досягли рівня доказів, необхідного для клінічного впровадження, і їх визначення не рекомендується в чинних рекомендаціях CPIC.

Ефлюксийн транспортер ABCB1, також відомий як ген білка множинної лікарської резистентності 1 (*MDR1*), який модулює проникність опіоїдів через гематоенцефалічний бар'єр, також вивчався у зв'язку з впливом морфіну та метадону на ЦНС. Поліморфізм C3435T (rs1045642) показав змінні зв'язки з ефективністю та побічними ефектами, але реплікація була слабкою. Аналогічно, UGT2B7, який глюкуронізує морфін на морфін-3- та 6-глюкуронід, має поліморфізми, які можуть впливати на співвідношення метаболітів та клінічну відповідь, хоча знову ж таки, доказів недостатньо для рутинного використання [18].

Міжнародні настанови з фармакогенетики підкреслюють доцільність генотипування *CYP2D6* перед призначенням окремих опіоїдів, особливо у пацієнтів із високим ризиком ускладнень або при плануванні тривалої терапії. Для осіб із несприятливими фенотипами рекомендується застосування альтернативних препаратів, анальгетичний ефект яких не залежить від активності *CYP2D6*.

Водночас впровадження фармакогенетичного підходу потребує комплексного врахування клінічних, демографічних і психосоціальних чинників. Генетичні маркери повинні використовуватися як інструмент підтримки прийняття рішень, а не як єдиний критерій вибору терапії.

Амітриптилін та нортриптилін екстенсивно метаболізуються *CYP2D6* до їх менш активних гідроксильованих форм [8]. Генетичні поліморфізми *CYP2D6* впливають на концентрацію в плазмі, період напіввиведення та навантаження побічними ефектами. Погані метаболізатори (ПМ) мають підвищений ризик накопичення препарату та побічних ефектів, таких як седація, антихолінергічне навантаження та подовження інтервалу QT, тоді як надшвидкі метаболізатори (НМ) можуть відчувати субтерапевтичні рівні та знижену ефективність.

Керівні принципи CPIC рекомендують зниження дози на 50% для пацієнтів з проміжними метаболізаторами *CYP2D6* та використання альтернативних препаратів для пацієнтів з нестабільними метаболізаторами (UM) через потенційну неефективність лікування. DPWG детальніше розглядає це питання, пропонуючи більш детальні рекомендації щодо дозування. Для пацієнтів з проміжними метаболізаторами (IM) *CYP2D6* зниження дози на 30% не є необхідним, але рекомендується знижена доза — приблизно 70% від стандартної - разом із моніторингом побічних ефектів та концентрацій іміпраміну та дезипраміну в плазмі. Для пацієнтів з проміжними метаболізаторами *CYP2D6* рекомендується зниження дози до 30% від стандартної з аналогічним моніторингом, враховуючи високий ризик токсичності. Для пацієнтів з

нестабільними метаболізаторами CYP2D6 можна розглянути збільшення дози до 1,7 раза від стандартної, якщо не очікується кардіотоксичність, індукована гідроксиметаболітами; в іншому випадку іміпраміну слід повністю уникати [19].

Ці фармакогенетичні рекомендації особливо актуальні при лікуванні болю, де ТЦА зазвичай призначаються в нижчих дозах. Тим не менш, генетична мінливість все ще може призводити до значних міжіндивідуальних відмінностей у переносимості та ефективності.

CYP2C19 сприяє деметилюванню амітриптиліну до нортриптиліну та іміпраміну до дезипраміну, а також їх подальшому метаболізму. ПМ можуть демонструвати підвищений вплив як на вихідні, так і на активні метаболіти, що підвищує ризик побічних ефектів.

Згідно з CPIC, зниження дози або альтернативну терапію слід розглядати, коли порушені обидва шляхи CYP2D6 та CYP2C19. DPWG рекомендує, щоб пацієнти з порушеннями CYP2C19 приймали 70% стандартної дози іміпраміну або дезипраміну, супроводжуючись ретельним моніторингом побічних ефектів або концентрацій у плазмі для подальшого коригування дози. Як альтернатива, у випадках високого ризику рекомендується уникати іміпраміну. Для немодифікованих або імплантованих препаратів CYP2C19 коригування дози не рекомендується [19]. У всіх випадках рекомендується тимчасове лікування (TDM), прагнучи досягти комбінованої концентрації іміпраміну та дезипраміну в плазмі.

Ефлюксийний транспортер Р-глікопротеїн, що кодується ABCB1, модулює проникнення різних трициклічних антидепресантів через гематоенцефалічний бар'єр. Поліморфізми, такі як C3435T (rs1045642), вивчалися у зв'язку з впливом на ЦНС та ефективністю антидепресантів. Деякі дані свідчать про змінений розподіл та терапевтичну відповідь у носіїв певних варіантів, але результати суперечливі.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СИЗСН) зазвичай використовуються як для психіатричних, так і для лікування болю, включаючи фіброміалгію та нейропатичний біль. Генетична мінливість CYP2C19 та CYP2D6 суттєво впливає на фармакокінетику та клінічну відповідь на СИЗС та СИЗСН, особливо в контексті лікування болю.

CYP2C19 відіграє важливу роль у метаболізмі циталопраму, есциталопраму та сертраліну. У пацієнтів з нестабільною функцією серця (НМ) може спостерігатися підвищення концентрації препарату в плазмі та вищий ризик дозозалежних побічних ефектів, таких як подовження інтервалу QT (особливо при застосуванні циталопраму), тоді як у пацієнтів з нестабільною функцією серця (НМ) існує ризик зниження ефективності через низьку системну експозицію [20].

CPIC рекомендує зниження дози або альтернативну терапію при неефективних пухлинах CYP2C19 та уникнення цих препаратів при неефективних

пухлинах. Для сертраліну рекомендується нижча початкова доза при неефективних пухлинах, без необхідності змін для інших фенотипів, якщо відповідь на лікування не є недостатньою.

CYP2D6 бере участь переважно у метаболізмі пароксетину та флуоксетину. Модифіковані плазмові препарати (ПМ) можуть демонструвати підвищений рівень препарату та підвищений ризик побічних ефектів, тоді як немодифіковані плазмові препарати можуть не досягати терапевтичних концентрацій у плазмі. У цих випадках CPIC рекомендує розглянути альтернативні препарати або корекцію дози з урахуванням генотипу [21].

Дулоксетин, хоча й метаболізується як CYP1A2, так і CYP2D6, не включено до офіційних рекомендацій CPIC через обмежені докази. Рекомендується емпіричне титрування. Керівництво DPWG також не вважає взаємодію CYP2D6-дулоксетину клінічно дієвою та не рекомендує модифікацію дози на основі генотипу. Однак для венлафаксину DPWG класифікує взаємодію CYP2D6 як значущу. ІМ та ФМ мають ризик токсичності та субоптимальної відповіді; рекомендується уникати їх. У разі застосування рекомендується зниження дози та ретельний моніторинг рівня у плазмі та побічних ефектів. Коригування дози не потрібне для незмінених пацієнтів [21].

Поліморфізми *ABCBI*, *SLC6A4* та *HTR2A* досліджувалися на предмет їхньої потенційної ролі у відповіді на СИЗС та переносимості (наприклад, транспорт через гематоенцефалічний бар'єр, активність транспортера серотоніну, чутливість рецепторів), проте рекомендації CPIC наразі не включають їх до клінічних рекомендацій. Результати досліджень були суперечливими, і не було видано жодних практичних рекомендацій щодо їх використання як керівництва терапією СИЗС/СИЗС.

Габапентиноїди не є субстратами для ферментів цитохрому P450 та виводяться у незміненому вигляді через нирки. Їхня фармакокінетика, як правило, передбачувана та не залежить від метаболічних генетичних варіацій. На сьогоднішній день жоден фармакогенетичний маркер не продемонстрував клінічної корисності для визначення призначення габапентину або прегабаліну.

Хоча деякі дослідницькі дослідження вивчали поліморфізми в гені *GABRA1* (рецептор гамма-аміномасляної кислоти) та транспортері амінокислот L-типу 1, що кодується геном *SLC7A5*, та їхній вплив на анальгетичну відповідь, дані є попередніми та суперечливими [22, 23].

Серед допоміжних анальгетиків для лікування нейропатичного болю трициклічні антидепресанти, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та карбамазепін виділяються своїми добре відомими фармакогенетичними міркуваннями. Генотипування *CYP2D6* та *CYP2C19* може бути основою для безпечного та ефективного використання амітриптиліну та нортриптиліну, а також СИЗС, таких як пароксетин та есциталопрам, та СИЗСН, таких як венлафаксин, для яких статус метаболізатора суттєво впливає на експозицію та переносимість препарату. Скринінг HLA має вирішальне значення для

уникнення небезпечної для життя гіперчутливості до карбамазепіну. На противагу цьому, габапентиноїди наразі не мають дієвих асоціацій PGx, але служать надійною альтернативою для пацієнтів з генетичним ризиком. Інтеграція цих фармакогенетичних принципів у вибір анальгетиків може підвищити терапевтичну точність та мінімізувати шкоду у пацієнтів з хронічними або нейропатичними больовими синдромами.

Висновки. Фармакогенетика є важливою складовою сучасних персоналізованих підходів до лікування больового синдрому. Наявні наукові дані підтверджують доцільність використання окремих фармакогенетичних біомаркерів, зокрема *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *HLA-B15:02** та *HLA-A31:01**, для оптимізації вибору анальгетичних засобів та режимів їх дозування. Урахування генетичних особливостей пацієнтів дозволяє підвищити ефективність знеболювальної терапії, зменшити ризик небажаних лікарських реакцій та знизити залежність від емпіричного підходу «спроб і помилок».

Разом з тим, попри суттєвий прогрес у цій галузі, впровадження фармакогенетики у клінічну практику обмежується низкою чинників, зокрема неоднорідністю доказової бази, недостатнім представництвом окремих популяцій у дослідженнях, браком інфраструктурних і біоінформаційних ресурсів, а також потребою в ефективних системах клінічної підтримки прийняття рішень.

Важливо також враховувати, що генетичні чинники є лише однією зі складових багатофакторної моделі, яка визначає результати лікування болю поряд із клінічними, соціальними та середовищними впливами.

Література

1. Gan T.J., Habib A.S., Miller T.E., White W., Apfelbaum J.L. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: Results from a US national survey. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014;30:149–160.
2. Zhao M., Ma J., Li M., Zhang Y., Jiang B., Zhao X., Huai C., Shen L., Zhang N., He L., et al. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:12808.
3. Rollason V., Samer C., Piguet V., Dayer P., Desmeules J. Pharmacogenetics of analgesics: Toward the individualization of prescription. *Pharmacogenomics.* 2008;9:905–933.
4. Grosser T., Theken K.N., FitzGerald G.A. Cyclooxygenase inhibition: Pain, inflammation, and the cardiovascular system. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017;102:611–622.
5. Zobdeh F., Eremenko I.I., Akan M.A., Tarasov V.V., Chubarev V.N., Schiöth H.B., Mwinyi J. Pharmacogenetics and pain treatment with a focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antidepressants: A systematic review. *Pharmaceutics.* 2022;14:1190.
6. Theken K.N., Lee C.R., Gong L., Caudle K.E., Formea C.M., Gaedigk A., Klein T.E., Agúndez J.A.G., Grosser T. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline (CPIC) for CYP2C9 and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020;108:191–200.
7. Vogl S., Lutz R.W., Schönfelder G., Lutz W.K. CYP2C9 genotype vs. metabolic phenotype for individual drug dosing—A correlation analysis using flurbiprofen as probe drug. *PLoS ONE.* 2015;10:e0120403.
8. Kusama M., Maeda K., Chiba K., Aoyama A., Sugiyama Y. Prediction of the effects of genetic polymorphism on the pharmacokinetics of CYP2C9 substrates from in vitro data. *Pharm. Res.* 2009;26:822–835.

9. Ochoa D., Prieto-Pérez R., Román M., Tategón M., Rivas A., Galicia I., Abad-Santos F. Effect of gender and CYP2C9 and CYP2C8 polymorphisms on the pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers. *Pharmacogenomics*. 2015;16:939–948. doi: 10.2217/pgs.15.40. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
10. Martínez C., Blanco G., Ladero J.M., García-Martín E., Taxonera C., Gamito F.G., Agúndez J.A.G. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br. J. Pharmacol.* 2004;141:205–208.
11. Lee H.I., Bae J.W., Choi C.I., Lee Y.J., Byeon J.Y., Jang C.G., Shin J.G. Strongly increased exposure of meloxicam in CYP2C9*3/*3 individuals. *Pharmacogenomics*. 2014;24:113–117.
12. Mejía-Abril G., Zubiaur P., Navares-Gómez M., Villapalos-García G., Román M., Ochoa D., Abad-Santos F. Dexketoprofen pharmacokinetics is not significantly altered by genetic polymorphism. *Front. Pharmacol.* 2021;12:660639.
13. Treede R.D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: As valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep.* 2018;3:e643.
14. Yamamoto P.A., Conchon Costa A.C., Lauretti G.R., de Moraes N.V. Pharmacogenomics in chronic pain therapy: From disease to treatment and challenges for clinical practice. *Pharmacogenomics*. 2019;20:971–982.
15. Caudle K.E., Sangkuhl K., Whirl-Carrillo M., Swen J.J., Klein T.E., Gammal R.S., Relling M.V. Standardizing CYP2D6 genotype to phenotype translation: Consensus recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin. Transl. Sci.* 2020;13:116–124.
16. Crews K.R., Monte A.A., Huddart R., Caudle K.E., Kharasch E.D., Gaedigk A., Dunnenberger H.M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2021;110:888–896.
17. Ferreira do Couto M.L., Fonseca S., Pozza D.H. Pharmacogenetic approaches in personalized medicine for postoperative pain management. *Biomedicines*. 2024;12:729.
18. De Gregori M., Garbin G., De Gregori S., Minella C.E., Bugada D., Lisa A., Govoni S. Genetic variability at COMT but not at OPRM1 and UGT2B7 loci modulates morphine analgesic response in acute postoperative pain. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013;69:1651–1658.
19. Dean L., Kane M. Imipramine therapy and CYP2D6 and CYP2C19 genotype. In: Pratt V.M., Scott S.A., Pirmohamed M., Esquivel B., Kattman B.L., Malheiro A.J., editors. *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information (US); Bethesda, MD, USA: 2017.
20. Aldrich S.L., Poweleit E.A., Prows C.A., Martin L.J., Strawn J.R., Ramsey L.B. Influence of CYP2C19 metabolizer status on escitalopram/citalopram tolerability and response in youth with anxiety and depressive disorders. *Front. Pharmacol.* 2019;10:99.
21. Manson L.E.N., Nijenhuis M., Soree B., de Boer-Veger N.J., Buunk A.M., Houwink E.J.F., van der Wouden C.H. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interactions of CYP2D6 and CYP2C19 with other antidepressants. *Eur. J. Hum. Genet.* 2024;32:585–595.
22. Shaheen A., Alam S.M., Azam F., Khan M., Saleem S.A., Liaquat A., Riaz H. Influence of single nucleotide polymorphism of LAT1 on therapeutic response to gabapentinoids in Pakistani patients with neuropathic pain. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2021;128:503–510.
23. Ivan Martin da Silva, Adrián Plaza-Díaz, Jesus Ruiz-Ramos, Ana Juanes-Borrego, Pau Riera The Role of Pharmacogenetic Biomarkers in Pain Biomedicines. 2025 Aug 8;13(8):1935.

References

1. Gan, T. J., Habib, A. S., Miller, T. E., White, W., & Apfelbaum, J. L. (2014). Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: Results from a US national survey. *Current Medical Research and Opinion*, 30(1), 149–160. [in English]
2. Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B. (2021). Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12808. [in English]
3. Rollason, V., Samer, C., Piguët, V., Dayer, P., & Desmeules, J. (2008). Pharmacogenetics of analgesics: Toward the individualization of prescription. *Pharmacogenomics*, 9(7), 905–933. [in English]
4. Grosser, T., Theken, K. N., & FitzGerald, G. A. (2017). Cyclooxygenase inhibition: Pain, inflammation, and the cardiovascular system. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(4), 611–622. [in English]
5. Zobdeh, F., Eremenko, I. I., Akan, M. A., Tarasov, V. V., Chubarev (2022). Pharmacogenetics and pain treatment with a focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antidepressants: A systematic review. *Pharmaceutics*, 14(6), 1190. [in English]
6. Theken, K. N., Lee, C. R., Gong, L., Caudle, K. E., Formea, C. M. (2020). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C9 and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 108(2), 191–200. [in English]
7. Vogl, S., Lutz, R. W., Schönfelder, G., & Lutz, W. K. (2015). CYP2C9 genotype vs. metabolic phenotype for individual drug dosing—A correlation analysis using flurbiprofen as probe drug. *PLoS ONE*, 10(4), e0120403. [in English]
8. Kusama, M., Maeda, K., Chiba, K., Aoyama, A., & Sugiyama, Y. (2009). Prediction of the effects of genetic polymorphism on the pharmacokinetics of CYP2C9 substrates from in vitro data. *Pharmaceutical Research*, 26(4), 822–835. [in English]
9. Ochoa, D., Prieto-Pérez, R., Román, M., Talegón, M., Rivas, A. (2015). Effect of gender and CYP2C9 and CYP2C8 polymorphisms on the pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers. *Pharmacogenomics*, 16(9), 939–948. [in English]
10. Martínez, C., Blanco, G., Ladero, J. M., García-Martín, E., Taxonera, C. (2004). Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *British Journal of Pharmacology*, 141(2), 205–208.
11. Lee, H. I., Bae, J. W., Choi, C. I., Lee, Y. J., Byeon, J. Y. (2014). Strongly increased exposure of meloxicam in CYP2C9*3/*3 individuals. *Pharmacogenomics*, 15(8), 113–117. [in English]
12. Mejía-Abril, G., Zubiaur, P., Navares-Gómez, M., Villalpos-García, G., Román, M. (2021). Dexketoprofen pharmacokinetics is not significantly altered by genetic polymorphism. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 660639. [in English]
13. Treede, R. D. (2018). The International Association for the Study of Pain definition of pain: As valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Reports*, 3(2), e643. [in English]
14. Yamamoto, P. A., Conchon Costa, A. C., Lauretti, G. R., & de Moraes, N. V. (2019). Pharmacogenomics in chronic pain therapy: From disease to treatment and challenges for clinical practice. *Pharmacogenomics*, 20(13), 971–982. [in English]
15. Caudle, K. E., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Swen, J. J., Klein, T. E. (2020). Standardizing CYP2D6 genotype to phenotype translation: Consensus recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical and Translational Science*, 13(1), 116–124. [in English]
16. Crews, K. R., Monte, A. A., Huddart, R., Caudle, K. E., Kharasch, E. D. (2021). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 110(4), 888–896.

17. Ferreira do Couto, M. L., Fonseca, S., & Pozza, D. H. (2024). Pharmacogenetic approaches in personalized medicine for postoperative pain management. *Biomedicines*, *12*(3), 729. [in English]
18. De Gregori, M., Garbin, G., De Gregori, S., Minella, C. E., Bugada, D. (2013). Genetic variability at COMT but not at OPRM1 and UGT2B7 loci modulates morphine analgesic response in acute postoperative pain. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *69*(9), 1651–1658. [in English]
19. Dean, L., & Kane, M. (2017). Imipramine therapy and CYP2D6 and CYP2C19 genotype. In V. M. Pratt, S. A. Scott, M. Pirmohamed, B. Esquivel, B. L. Kattman, & A. J. Malheiro (Eds.), *Medical Genetics Summaries*. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information (US). [in English]
20. Aldrich, S. L., Poweleit, E. A., Prows, C. A., Martin, L. J., Strawn, J. R. (2019). Influence of CYP2C19 metabolizer status on escitalopram/citalopram tolerability and response in youth with anxiety and depressive disorders. *Frontiers in Pharmacology*, *10*, 99. [in English]
21. Manson, L. E. N., Nijenhuis, M., Soree, B., de Boer-Veger, N. J., Buunk, A. M. (2024). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interactions of CYP2D6 and CYP2C19 with other antidepressants. *European Journal of Human Genetics*, *32*(5), 585–595. [in English]
22. Shaheen, A., Alam, S. M., Azam, F., Khan, M., Saleem, S. A. (2021). Influence of single nucleotide polymorphism of LAT1 on therapeutic response to gabapentinoids in Pakistani patients with neuropathic pain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, *128*(4), 503–510. [in English]
23. da Silva, I. M., Plaza-Díaz, A., Ruiz-Ramos, J., Juanes-Borrego, A., & Riera, P. (2025). The role of pharmacogenetic biomarkers in pain. *Biomedicines*, *13*(8), 1935. [in English]

Дата першого надходження статті до видання: 22.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 07.02.2026