

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК: 615.216.2:575

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.19

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОЇ ПІДТРИМКИ

О. О. Скавінська¹, Л. Є. Фіщук¹,
Ю. І. Чернявська², В. І. Похилько²,
О. Г. Євсєнкова³, З. І. Россоха¹

ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики
МОЗ України»¹ (м. Київ, Україна),
Полтавський державний медичний університет²
(м. Полтава, Україна),
Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика³ (м. Київ, Україна)

Резюме

Фармакогенетика вивчає взаємозв'язок між індивідуальною генетичною характеристикою людини та реакцією організму людини на дію різних лікарських засобів, зокрема, виникнення небажаних побічних ефектів. Завдяки розвитку новітніх технологій та методик цей розділ медичної генетики та клінічної фармакології дуже активно розвивається. Накопичуються дані, створюються спеціальні бази з метою створення в майбутньому індивідуальних генетичних паспортів з можливістю підбору персоналізованих схем лікування.

Анестезіологія є особливою областю вивчення фармакогенетики, адже вона більше ніж будь-яка інша медична спеціальність характеризується поліфармацевтикою – одночасним або послідовним введенням багатьох лікарських засобів. Однакова доза препарату може бути недостатньою для деяких пацієнтів, і становити загрозу для життя або призводити до небажаних побічних ефектів для інших. Сьогодні інформація про генетичні фактори використовуються клініцистами для призначення ліків, щоб належним чином адаптувати медикаментозну терапію до геному пацієнта. В анестезіології були пояснені принципи фармакогенетики нервово-м'язових блокативів, метаболізму опіоїдів, різних видів анестетиків, післяопераційної нудоти та блювання. З іншої сторони, велика кількість анестезіологічних препаратів мають вузький терапевтичний індекс.

У цьому огляді ми узагальнюємо останні дані наукової літератури щодо фармакогенетики анестезіологічних препаратів різних видів.

Інгаляційні анестетики є галогенопохідними метилетилового ефіру, точний механізм їх дії на даний момент повністю не з'ясований. Одним із рідкісних, але дуже серйозних побічних ефектів усіх галогеновмісних анестетиків є зляксісна гіпертермія – генетично обумовлений аутосомно-домінантний розлад, що проявляється як гіперметаболічна відповідь на введення препарату.

Дозування внутрішньовенних анестетиків теж слід ретельно визначати з урахуванням віку пацієнта, стану серцево-судинної системи, печінки та нирок, супутньої медикаментозної терапії, а також генетичних факторів. Онтогенез і генетична мінливість ферментів, що метаболізують ліки, взаємопов'язані, оскільки неможливо оцінити генетичну мінливість у експресії ферменту, що метаболізує ліки, доки необхідний білок не буде достатньо експресований. Фармакогенетичні варіанти можуть сприяти непередбачуваній експозиції препарату при однаковій дозі препарату, розрахованій на вагу.

Існують ряд потенційно придатних для клінічного застосування фармакогенетичних даних у новонароджених, але необхідні додаткові дослідження, щоб підтвердити ці висновки та зрозуміти, як включити їх у клінічну допомогу.

Вибір ліків і схем дозування виходячи з фармакогеномного профілю пацієнта може бути значною частиною майбутнього медицини. Індивідуалізоване лікування, засноване на певному варіанті(ах) в геномі, зрештою зменшить частоту побічних ефектів і тривалість перебування пацієнтів в лікарні і заощадить витрати на охорону здоров'я. Хоча фармакогеноміка та її застосування в клінічній практиці все ще знаходяться в зародковому стані, різні варіанти та їх значення для багатьох клінічних галузей виявляються щодня, в тому числі для анестезіології.

Ключові слова: фармакогенетика; анестезіологічна підтримка; інгаляційні анестетики; пропофол; опіати; міорелаксанти; загальна анестезія у дітей.

Вступ

Відомо, що гени можуть впливати на фармакокінетику та фармакодинаміку введеного препарату. Однакова доза препарату може бути недостатньою для деяких пацієнтів, і становити загрозу для життя або призводити до небажаних побічних ефектів для інших. Сьогодні інформація про генетичні фактори використовуються клініцистами для призначення ліків, щоб належним чином адаптувати медикаментозну терапію до геному пацієнта. В анестезіології були пояснені принципи фармакогенетики нервово-м'язових блокативів,

метаболізму опіоїдів, різних видів анестетиків, післяопераційної нудоти та блювання. У цьому огляді обговорюється фармакогеноміка інгаляційних та місцевих анестетиків, опіоїдів та нервово-м'язових блокативів, які зараз використовуються в усьому світі з акцентом на педіатричну популяцію.

Інгаляційні анестетики.

Інгаляційні анестетики (ІА) є галогенопохідними метилетилового ефіру і класифікуються за фізико-хімічними властивостями (займистість, запах, летючість), мінімальною альвеолярною концентрацією

і розчинністю. Точний механізм їх дії на даний момент повністю не з'ясований і історично пояснюється за допомогою двох основних теорій. Перша теорія, від якої зараз переважно відмовилися, припускала неспецифічну взаємодію анестетика з гідрофобними ліпідними компонентами клітини, тоді як інша теорія пропонує специфічні мембранні білки як місця для зв'язування анестетика [1]. Серед цих мембранних білків найбільш імовірними молекулярними мішенями є іонні канали нейронів. Вони є частиною складних рецепторів нейромедіаторів, таких як нікотинний ацетилхолін, ГАМК і глутамат N-метилD-аспартат [2, 3]. Найпоширенішими інгаляційними анестетиками є ізофлуран, десфлуран та севофлуран.

Ізофлуран викликає залежне від концентрації глибоке пригнічення дихання та гіпотензію через зниження системного опору судин. При швидких змінах концентрації він може викликати транзиторну тахікардію та гіпертензію як наслідок стимуляції симпатичної нервової системи [4]. Майже 99 % препарату виводиться в незміненому вигляді через легені [1].

Десфлуран має найнижчу ефективність і розчинність у крові та інших тканинах порівняно з іншими інгаляційними анестетиками. Таким чином, він викликає швидку індукцію та відновлення пацієнта після анестезії. Крім того, він має найнижчу розчинність в крові серед інгаляційних анестетиків і рекомендований для пацієнтів із ожирінням, яким необхідна довготривала операція. Він майже повністю метаболізується в легенях в незміненому вигляді і не несе ризику гепато- або нефротоксичності.

Серед ІА закис азоту (N_2O) є єдиним газом зі специфічними властивостями. Незважаючи на те, що він не здатний забезпечити необхідну глибину анестезії, він зазвичай застосовується в комплексі з галогеновмісними анестетиками. Закис азоту є найменш розчинною речовиною з усіх загальних анестетиків і тому викликає швидкий початок і швидкий вихід з анестезії. Крім того, дана речовина надає значний знеболюючий ефект через стимуляцію центральної опіоїдної та адренергічної системи [1]. N_2O стимулює симпатичну нервову систему і при введенні в комплексі з галогеновмісними препаратами підвищує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і серцевий викид, тоді як при одночасному застосуванні з опіоїдами спостерігається протилежна реакція. Це може призвести до певних ризиків, таких як пневмоторакс, повітряна емболія, обструкція середнього вуха [5].

N_2O окислює кобальт у вітаміні B_{12} , кофакторі для ферменту метіонінсинтази, таким чином зменшуючи реметилування гомоцистеїну до синтезу метіоніну та фолієвої кислоти. Це може призвести до гіпометилування ДНК, дефектного синтезу ДНК, апоптозу клітин і ознак мегалобластної анемії та периферичної нейропатії [6]. Значення варіантів гена *MTHFR* для цих несприятливих ефектів N_2O здається актуальним; однак необхідні подальші дослідження.

Загалом вибір медикаменту залежить від тривалості та типу операції, клінічних показників пацієнта, особистих уподобань лікуючого анестезіолога та іноді протоколів установи охорони здоров'я. Виведення будь-якого анестетика з організму відбувається шляхом метаболізму та екскреції. Метаболізм включає катабо-

лічні реакції І фази, тобто реакції гідролізу, окислення та анаболічні реакції ІІ фази, які включають додавання глюкуронілової або метильної групи до метаболіту. Виведення кінцевого продукту відбувається через нирки, гепатобіліарну систему або легені. Виведення ІА відбувається переважно через легені, тобто, альвеоли [7]. Винятком є метоксифлуран, оскільки він також метаболізується шляхом ферментативного перетворення з подальшим виведенням через нирки. Однак використання цього засобу наразі зведене до мінімуму.

Як вже зазначалося, найважливішим шляхом виведення інгаляційних анестетиків є альвеоли. Також відбувається часткове виведення шляхом біотрансформації (через CYP2E1), але це відіграє мінімальну роль у виведенні анестетика. ІА, які піддаються інтенсивнішому метаболізму (наприклад, метоксифлуран), більш схильні до ферментативної біотрансформації [8]. У відсотковому співвідношенні від 20 % до 50 % галотану, 2 % севофлурану, менше 1 % ізофлурану та 0,1 % десфлурану метаболізується ферментами. Галотан є більш розчинним, ніж севофлуран, але швидше виводиться через інтенсивнішу біотрансформацію [9].

Відомо, що севофлуран впливає на ГАМК-ергічну передачу [10]. В нещодавньому експериментальному дослідженні Marcelli J et al. севофлуран модифікував нейротрансмісію шляхом посилення ГАМК-ергічного інгібування, одночасно інгібуючи активність NMDA-рецепторів [11].

Варіанти гена, що кодує рецептор меланокортину-1 (MC1R) протягом тривалого часу асоціювалися з підвищеною потребою в анестезії десфлураном [10]. Цікаво, що фенотип усіх рудоволосих людей можна простежити за різними варіантами гена *MC1R*. Було показано що жінки з рудим волоссям, порівняно з жінками з темним волоссям, потребують майже на 20 % більшої дози десфлурану, а також помітно більш стійкі до впливу підшкірно введеного лідокаїну [7].

Одним із рідкісних, але дуже серйозних побічних ефектів усіх сильнодіючих галогеновмісних анестетиків є злякисна гіпертермія (ЗГ) [12]. ЗГ є генетично обумовленим аутосомно-домінантним розладом, що проявляється як гіперметаболічна відповідь на ІА, а також спостерігається при застосуванні деполаризуючого міорелаксанту сукцинілхоліну [6]. Цей розлад характеризується гіперметаболізмом, гіпоксією, гіперкаліємією та гіпертермією внаслідок порушення гомеостазу кальцію. Незабаром після впливу тригерного препарату відбувається швидке вивільнення іонів кальцію з плазматичного ретикулу, що призводить до неконтрольованого гіперметаболічного стану, який зрештою може спричинити серцево-судинний колапс і навіть смерть, якщо не вжити своєчасних заходів першої допомоги [13]. З цієї причини дантролен, який є релаксантом скелетних м'язів, який пригнічує вивільнення кальцію з саркоплазматичного ретикулу, тепер має зберігатись в операційних і реабілітаційних залах [6, 13]. Частота злякисної гіпертермії коливається від 1:10000 до 1:250000. Двома генами, варіанти яких асоційовані із ризиком розвитку ЗГ, є ген *RYR1*, що кодує р'янодиноєвий рецептор 1 та ген *CACNA1S*, що кодує α -1S-субодиницю кальцієвого каналу L-типу [14]. Було проведено ґрунтовний систе-

цевий викид, має бронхолітичну дію, тому підходить для пацієнтів із гемодинамічною нестабільністю, наприклад гіповолемією, кардіогенним шоком, констриктивними розладами серця та важкою астмою [1]. Однак застосування кетаміну може також призводити до унікального набору побічних ефектів (наприклад, поведінкові зміни, слъзотеча, слиновиділення, підвищення загального тону м'язів, спонтанні рухи кінцівок, а також галюцинації, марення, яскраві сновидіння), які обмежують використання даного анестетику [22].

Кетамін активно метаболізується в печінці. Він окислюється переважно CYP3A4 і меншою мірою CYP2B6 до активного норкетаміну, який у вигляді глюкуроніду виводиться через нирки [23].

Релевантність різних генотипів для ефективності кетаміну досліджувалась у кількох *in vitro* та клінічних дослідженнях [20, 21, 23]. Відповідно до одного з клінічних досліджень, алель *CYP2B6*6* асоціюється зі зниженим кліренсом і, як наслідок, підвищенням концентрації кетаміну в плазмі крові, що призводить до більшої частоти побічних ефектів [24]. Проте необхідні додаткові дані про потенційне клінічне значення генотипів гена *CYP2B6*.

Тіопентал – єдиний тіобарбітурат, який досі, хоча й рідко, використовується для анестезії через сильний седативний і снодійний ефект, швидкий початок і ультракоротку дію внаслідок дуже високої розчинності в ліпідах [24]. Хоча після одноразової болюсної ін'єкції анестезуючий ефект триває менше 10 хвилин, після тривалої інфузії пацієнту необхідно більше 24 годин, щоб повністю вийти з анестезії. Це пояснюється швидким перерозподілом тіопенталу з центральної нервової системи і повільним виведенням з периферичної жирової тканини, де він накопичується. Він інтенсивно метаболізується в печінці в кілька етапів, які включають десульфурацію та N-деалкілювання до активного пентобарбіталу і виводиться з сечею.

Діючи як позитивний алостеричний модулятор ГАМК-рецепторів, тіопентал збільшує час, протягом якого ГАМК-асоційовані хлоридні канали перебувають у відкритому стані, тоді як більш високі дози можуть безпосередньо активувати відкриття каналів. Крім того, тіопентал модулює рецептор nACh і Ca²⁺-АТФ-азу, що бере участь у гомеостазі іонів кальцію [7]. Незважаючи на довгу історію використання, можливий вплив фармакогенетики на його фармакологічні властивості, а також ефективність і безпеку наразі невідомий.

Опіоїди.

Опіоїди є найбільш використовуваним класом анальгетиків у анестезії. Вони різною мірою взаємодіють з мю-, дельта- та/або каппа-рецепторами, надаючи різноманітні ефекти, як бажані, так і небажані [25].

Фентаніл і його аналоги для парентерального застосування – суфентаніл, реміфентаніл і альфентаніл – є синтетичними опіоїдами, які зазвичай використовуються в анестезії через їх швидкий і сильний знеболюючий ефект. Дані анестетики відрізняються по силі дії – альфентаніл має приблизно від 1/4 до 1/10 сили дії фентанілу, тоді як суфентаніл у п'ять-десять разів сильніший, і є найпотужнішим опіоїдним анальгетиком. Вибір препарату залежить насамперед від тривалості

його дії. Фентаніл і суфентаніл мають короткий час для досягнення максимального знеболюючого ефекту, швидке припинення ефекту після малих болюсних доз – 30 і 20 хв, відповідно. Оскільки реміфентаніл має тривалість дії <10 хв і низький потенціал накопичення, він підходить для короточасних процедур [2]. Крім поширених побічних ефектів, характерних для опіоїдів, реміфентаніл сповільнює частоту серцевих скорочень, знижує артеріальний тиск і збільшує потребу в післяопераційній дозі анальгетика.

Фентаніл метаболізується ферментами CYP3A4 і CYP3A5. Наявність варіантів генів *CYP3A5* (*CYP3A5*3*) та *ABCB1* (*1236C>T*, *2677G>A/T* і *3435C>T*) призводить до значних змін концентрації фентанілу в плазмі. Було показано, що рівні фентанілу були приблизно вдвічі вищими у гомозигот *CYP3A5*3* порівняно з носіями *CYP3A5*1*. Реакція на фентаніл може бути модифікована опіоїдними рецепторами та варіантами гена *COMT* [26]. Так, варіанти генів *OPRM1* (*118A>G*) і *COMT* (*Val158Met*, *G>A*) можуть призвести до посилення або зниження відповіді на фентаніл залежно від генетичного профілю [1]. Незважаючи на наявність в літературі даних про ці варіанти, на сьогодні не було зареєстровано статистично значущих результатів щодо впливу генетичної детермінанти на розвиток побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням фентанілу [27].

Реміфентаніл подібно до морфіну та фентанілу, зв'язується з μ-опіоїдним рецептором, проявляючи знеболювальну дію. Докази середньої якості показали, що на варіабельність знеболюючого ефекту впливають генетичні варіанти генів, що кодують *OPRM1*, Р-глікопротеїну (P-gp) і катехол-О-метилтрансферази. Одним із найбільш вивчених генетичних варіантів, пов'язаних з *OPRM1* та опіоїдною анальгетичною дією, є варіант *rs1799971* (*118A>G*) одноіменного гена *OPRM1*. Переконливі докази на користь цього функціонального варіанту наведені в мета-аналізі, де було визначено, що наявність генотипу GG асоційована зі зниженим болезаспокійливим ефектом та потребою вищих доз опіоїдів. Подальші дослідження підтвердили, що цей висновок релевантний також для фентанілу, альфентанілу та суфентанілу [28]. Також у китайських жінок носіїв варіанту *OPRM1* *rs9397685* з генотипом AA було зафіксовано вищу чутливість до знеболюючого ефекту реміфентанілу [29].

Було показано, що варіант *rs5030977* гена *CACNA2D2* корелював із підвищеною чутливістю до реміфентанілу, а варіант *rs1045642* гена *ABCB1* був асоційований із вищим ризиком розвитку побічних ефектів при застосуванні даного анестетику [27]. У літературі можна знайти суперечливі результати щодо впливу варіантів гена *ABCB1*, що кодує глікопротеїн P, на дозування анестетиків. Так, генотип AA за варіантом *rs1045642*, здається, пов'язаний з ефективністю меншої дози фентанілу [28]. Однак необхідні подальші дослідження для встановлення клінічної значущості цього поліморфізму.

Кодеїн метаболізується CYP2D6 у морфін. Тому відповідь на кодеїн може варіювати в залежності від варіантів гена *CYP2D6* [29, 30]. Показано, що існують як повільні метаболізатори (ПМ), так і ультраметаболізатори (УМ) кодеїну, що призводить до збільшення

або зменшення кількості продукту його розпаду в крові [31]. В рекомендаціях Консорціуму з впровадження клінічної фармакогенетики (CPIC) наполегливо рекомендовано, щоб UM та PM CYP2D6 уникали застосування кодеїну через підвищений ризик токсичності та відсутність знеболювального ефекту, відповідно [32]. Крім того, FDA застерігає від використання кодеїну у підлітків із ожирінням або у тих, хто страждає обструктивним апное уві сні чи важким захворюванням легенів через проблеми з пригніченням дихання [1].

Сам морфін є добре відомим, сильним опіоїдом, який зв'язується з мю-рецептором OPRM1. Він метаболізується шляхом глюкуронізації, зокрема печінковим ізоферментом UGT2B7 [33]. Було виявлено кілька генетичних варіантів, які потенційно впливають на здатність морфіну адекватно лікувати біль і можуть бути відповідальними за побічні реакції, такі як пригнічення дихання. Транспортёр Р-глікопротеїн, який кодується геном *ABCB1*, транспортує морфін через гематоенцефалічний бар'єр, а варіанти, визначені для цього гена, можуть бути асоційовані із ризиком пригнічення дихання при застосуванні морфіну [34].

Гідрокодон, як і кодеїн, піддається інтенсивному метаболізму CYP2D6. Він також метаболізується CYP3A4 до норгідрокодону, який далі кон'югується UGT у водорозчинні метаболіти, які в основному виводяться нирками. CYP2D6 метаболізує гідрокодон до гідроморфону [35]. В одному дослідженні UM продемонстрували приблизно 10-кратне збільшення концентрації гідроморфону в плазмі порівняно з ПМ [1].

Ще однією генетичною складовою, яка може суттєво змінити реакцію пацієнтів на біль і знеболювальний ефект гідрокодону є варіанти гена *OPRM1* [36]. Показано, що гідроморфон міцно зв'язується з мю-рецептором (який кодується геном *OPRM1*) і демонструє варіабельність концентрацій у сироватці крові, що корелює з варіантами гена *OPRM1* [37]. Так, в проспективному дослідженні було продемонстровано, що тапентадол і метадон можуть бути більш придатними, ніж гідроморфон для носіїв G-алелей через їх подвійний механізм дії та низьку чутливість до поліморфізму *OPRM1* A118G [38].

Метадон зазвичай використовується для лікування пацієнтів, залежних від опіоїдів. Подібно до інших опіоїдів, дослідження загалом вивчали зв'язок між варіантами широко вивчених генів і дозою метадону. Варіанти генів *CYP2D6*, *OPRM1* і *ABCB1* були пов'язані з концентрацією в плазмі або необхідною дозою метадону [7].

Згідно з результатами загальногеномного фармакогеномного дослідження терапевтична доза метадону була суттєво пов'язана з варіантом rs73568641 в афроамериканців, а пацієнти з алелем C за варіантом rs73568641 потребували вищих доз опіоїдних анальгетиків [39].

Алелі CYP2B6 з порушенням функції ферменту, такі як *4 (підвищена активність ферменту) і *6 (знижена активність ферменту), мають високу частоту розповсюдження [39]. CYP2B6*6 є найбільш вивченим варіантом і є суттєвою генетичною детермінантою варіабельності елімінації метадону, що було неодноразово зазначено в різних публікаціях [39, 40]. Було повідомлено, що пацієнти з CYP2B6*1/*6 і CYP2B6*6/*6 мали нижчий кліренс метадону при пероральному прийомі порівняно

з носіями CYP2B6*1/*1 [39, 41]. Це також підтверджується результатами дослідження Packiasabapathy S et al [41], в якому діти-носії варіанту CYP2B6*6/*6 з повільним метаболізмом мали удвічі нижчий кліренс метадону порівняно з нормальними/швидкими метаболізаторами.

Трамадол метаболізується CYP2D6 до свого основного активного метаболіту О-десметилтрамадолу, який має вищу спорідненість до опіоїдних рецепторів, ніж трамадол [42]. О-десметилтрамадол зв'язує мю-опіоїдний рецептор, тоді як (+) і (-) трамадол пригнічує зворотне захоплення серотоніну та норадреналіну, що призводить до широкого спектру клінічних ефектів [43]. Показано, що CYP2D6 ПМ захищений від несприятливих побічних ефектів, таких як судоми та серотіновий синдром. UM навпаки може мати небезпечні для життя побічні реакції та вищі пікові концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі крові та демонструвати сильнішу анальгезію та більшу частоту нудоти [43, 44].

Поліморфізм CYP2D6 є ключовим фактором, що впливає на метаболізм трамадолу *in vivo* [22]. Рекомендації FDA США і Робочої групи з фармакогенетики Королівської голландської асоціації з розвитку фармації (KNMP) зосереджені на різних ефектах у різних метаболізаторів *CYP2D6* [5, 43]. Загалом, UM слід або зменшити дозу трамадолу на 30 %, або вибрати альтернативний препарат, слід попереджати про зниження ефективності трамадолу, для ПМ потрібно підбирати альтернативний препарат або спостерігати за появою симптомів недостатнього знеболювання [5].

Крім *CYP2D6*, інші гени також можуть впливати на фармакокінетику або фармакодинаміку трамадолу. Наприклад, було повідомлено про кореляцію генотипу *TT CYP2B6 G516T* з вищими рівнями трамадолу в плазмі [42]. Однак, ці результати потребують подальшого підтвердження і їх важливо інтерпретувати з обережністю, враховуючи невеликий розмір вибірки.

Оксикодон часто замінює інші опіоїди, коли вони неефективні [16], тому фармакогенетичне тестування дозволяє оптимізувати терапію [17].

Більшість оксикодону метаболізується CYP3A4 до його неактивного метаболіту нороксикодону, а менша частина оксикодону метаболізується CYP2D6 до його активного метаболіту оксиморфону [5]. Докази впливу генетичних варіантів на оксикодон є неоднозначними. Існують переконливі докази кореляції варіантів *CYP2D6* і *CYP3A* на його фармакогенетику та фармакокінетику [45]. Рекомендації CPIC ґрунтуються на суперечливих даних і подібні до рекомендацій щодо трамадолу та кодеїну, тому альтернативний препарат не повинен містити трамадолу чи кодеїну, які метаболізуються CYP2D6 [32].

Інші гени та їх варіанти, зокрема, *OPRM1* (rs1799971), *OPRK1* (rs7016778), *ABCB1* (rs1045642) та *COMT* (rs4680) також вивчалися щодо впливу на дозування/побічні ефекти оксикодону, однак *ABCB1* і *COMT* не показали істотної різниці в вимогах до дози для всіх варіантів [3,4].

Нервово-м'язові блокатори.

Нейром'язові блокатори є невід'ємною частиною загальної анестезії. Хоча існує два типи нервово-м'язових блокаторів (деполяризуючі нейром'язові блокатори та недеполяризуючі нервово-м'язові блокатори),

більшість міорелаксантів, що використовуються в анестезії, є недеполяризуючими [5].

Сукцинілхолін є широко використовуваним деполяризуючим нервово-м'язовим блокатором. Як субстрат бутирихолінестерази (BchE) сукцинілхолін гідролізується BChE в плазмі [3]. Дослідження показали, що варіанти за геном *BCHE* відіграють вирішальну роль у тривалій нервово-м'язовій блокаді, викликаній сукцинілхоліном [7]. У європейській популяції найпоширенішими є А-варіант (atypical, *Asp70Gly*) і К-варіант (*Kalow, Ala539Thr*) гена *BCHE*. Пацієнти, з гетерозиготними генотипами по А- та К-варіантам є більш чутливими до дії сукцинілхоліну (тобто мають більш тривале розслаблення м'язів), ніж фенотипово нормальні пацієнти. Одним із найбільш серйозних і рідкісних варіантів є S-варіант (*Leu335Pro*) гена *BCHE* – пацієнт гомозиготний за заміною можуть відчувати параліч до 8 годин при одноразовій індукційній дозі сукцинілхоліну [46]. Інші значущі варіанти *BCHE*FS126*, *BCHE*13E4-14C* і *BCHE*328D* були визначені у пацієнтів, в яких спостерігалася пролонгована тривалість дії сукцинілхоліну [7]. Варіанти *BCHE*FS126* і *BCHE*328D* асоціювались зі зниженою функцією ферменту та подовженою тривалістю нервово-м'язової блокади. Нещодавно виявлені сім нових варіантів у гені *BCHE* – *I373T*, *G467S*, *W518R*, *L184S*, *V421A*, *M462I* та *R577H* – були пов'язані з пролонгованим ефектом сукцинілхоліну або мівакуріуму [5]. Крім того, 4 нових варіанти були пов'язані з тривалим апное: *p.(Trp205Cys)*, *p.(Leu22His)*, *p.Glu469Gln* і *p.(Lys276Ter)* [47], проте, в це дослідження були включені лише 58 пацієнтів.

Рокуроній є недеполяризуючим нейром'язовим блокатором і зазвичай використовується в анестезії для ендотрахеальної інтубації. Основним метаболічним шляхом рокуронію є виділення з жовчю, що залежить від гепатоцелюлярного поглинання через OATP1A2 [5]. Фармакогенетичні дослідження рокуронію в основному зосереджені на транспортерах у печінці. Недавнє дослідження показало, що варіант *-189_-188InsA* гена *SLCO1A2* пов'язаний кліренсом рокуронію [48]. Точніше, пацієнти з алелем А (у гетеро- або гомозиготному стані) мали нижчий загальний кліренс рокуронію.

У нещодавньому дослідженні GWAS за участю 918 осіб було виділено один значущий для всього геному локус у хромосомі 12. Однонуклеотидні варіанти з найбільш значущими асоціаціями були локалізовані в гені *SLCO1A2* або поблизу нього. Зокрема було показано, що два інтронні варіанти *rs7967354* та *rs11045995* гену *SLCO1A2* а також клінічні характеристики становили 41 % варіабельності дози рокуронію [4]. Загалом, на генетичні варіанти гена *SLCO1A2*, що кодує транспортер OATP1A2, припадає 4 % варіабельності споживання рокуронію [4].

Крім рокуронію, в якості міорелаксантів також широко використовуються атракурій та векуроній. Теоретично, певну роль на ефекти обох препаратів можуть впливати нікотинові ацетилхолінові рецептори та, відповідно, варіанти генів, які їх кодують [5].

Дані щодо педіатричної популяції.

Увага до фенотипів CYP2D6 підвищилася після повідомлення про випадки смерті при вживанні звичайних доз кодеїну носіями генотипу УМ гена *CYP2D6* [49].

У носії фенотипу УМ кодеїн в перетворюється на морфін в небезпечно високій концентрації. Повідомлялося про смертельні випадки у немовлят, яких годувала молоком мати, яка приймала кодеїн, у дітей через після адено-тонзилектомії та інших операцій, особливо за наявності у них апное та ожиріння [49]. Огляд побічних ефектів у дітей, які приймали продукти, що містять кодеїн, показав наявність випадків тяжкої респіраторної депресії та смертей [50]. Це призвело до розробки рекомендацій та правил клінічної практики щодо використання кодеїну Всесвітньою організацією охорони здоров'я, FDA, Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) і Міністерством охорони здоров'я Канади, а також Агентством з регулювання лікарських засобів і продуктів охорони здоров'я Великобританії [50]. Були встановлені обмеження щодо використання кодеїну у дітей віком до 12 років після процедур аденотонзилектомії [51].

В рекомендаціях СРІС запропоновано використовувати альтернативні анальгетики для пацієнтів із фенотипами ПМ та УМ за геном *CYP2D6* з міркувань безпеки [49].

Подібні застереження були висловлені також щодо трамадолу після повідомлення про трамадол-індуковане пригнічення дихання у дитини, яка була УМ. Крім того, оксикодон, також піддається О-деметилуванню CYP2D6 до оксиморфону та нороксиморфону, які є в 14 і 10 разів сильнішими, ніж вихідна сполука [52]. Проте дані про вплив CYP2D6 на оксикодон на сьогоднішній день недостатньо. Гідрокодон у 12 разів сильніший по відношенню до опіоїдних рецепторів, ніж кодеїн, і метаболізується CYP2D6 і CYP3A4 у гідроморфон і норгідрокодон відповідно [53]. Таким чином, УМ за *CYP2D6* може мати до восьми разів більшу концентрацію гідроморфону в плазмі, тоді як ПМ отримує мінімальне знеболення [52-53]. У відповідь на виникнення понад 400 випадків побічних ефектів, пов'язаних із використанням гідрокодону FDA заборонила продаж понад 200 лікарських засобів, оскільки гідрокодон є звичайним компонентом протикашльових препаратів. .

Як вже зазначалося, фармакокінетичні варіації у відповіді на опіоїди можуть бути спричинені змінами таких транспортних білків, як Р-глікопротеїни. До них належать члени сімейства АТФ-зв'язуючих касет ABCB1 і ABCC3 і транспортний блок-1 органічних катіонів (OCT1). Ген *ABCB1* розташований на хромосомі 7. Повідомлялося про ряд SNP з низькими середніми алельними частотами – найчастішими варіантами є *3435C>T*, *1236C>T* і *2677G>T/A* [49]. Вони часто успадковуються разом, і на реакцію, що опосередковується одним варіантом, часто впливають інші [47]. Білок *ABCC3* у гепатоцитах служить ефлюксомним транспортером для метаболітів морфіну у кровотік. Варіант *rs4793665 (211C>T)* гена *ABCC3* призводить до зниження експресії білка, зокрема, генотипи *211CT* та *211TT* асоційовані із нижчими рівнями метаболітів морфіну у плазмі [47]. Повідомлялося, що алель А в *ABCC3 rs4148412* і алель G в *ABCC3 rs729923* збільшували шанси респіраторної депресії у дітей [54].

Онтогенез і генетична мінливість ферментів, що метаболізують ліки, взаємопов'язані, оскільки неможливо оцінити генетичну мінливість у експресії ферменту, що

метаболізує ліки, доки необхідний білок не буде достатньо експресований. Фармакогенетичні варіанти можуть сприяти непередбачуваній експозиції препарату при однаковій дозі препарату, розрахованій на вагу [45].

Існує ряд потенційно придатних для клінічного застосування фармакогенетичних даних у новонароджених, але необхідні додаткові дослідження, щоб підтвердити ці висновки та зрозуміти, як включити їх у клінічну допомогу. Так, у новонароджених ефект генетичної варіабельності *CYP2D6* очевидний навіть для недоношених. У критично хворих новонароджених генетична варіація транспортера органічних катіонів печінки (OCT1) пов'язана з метаболізмом морфіну [55-57]. Вже були успішні спроби створити фізіологічно обґрунтовану модель, яка враховує онтогенез OCT1 і ефект фармакогенетики морфіну у новонароджених [58].

У новонароджених комбіноване носійство алелів генетичного ризику генів *OPRM1* і *COMT* було пов'язане з більшою потребою в екстремому морфії під час штучної вентиляції легень [54, 57]. Можливо, на основі генотипу можна передбачити, які немовлята, швидше за все, потребуватимуть опіатів для зняття болю під час інтубації [55].

При плануванні подальших досліджень також слід брати до уваги сучасні дані, які свідчать про те, що окремі ізоферменти, що метаболізують ліки, відносяться до трьох класів [56]. Перша група ферментів (наприклад, *CYP3A7*, *SULT1A3/1A4*) експресується на найвищому рівні під час внутрішньоутробного розвитку, і їх активність знижується та поступово зникає протягом перших 2 років життя. Друга група складається з фер-

ментів (наприклад, *CYP3A5*, *CYP2C19*, *SULT1A1*), які демонструють лише помірне підвищення після народження та стають більш активними при дорослішанні. Рівень ферментів третьої групи (наприклад, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP2C9*, *CYP1A2*) дещо підвищується у другому-третьому триместрі вагітності і в подальшому підвищується протягом дитинства.

Висновки

Хоча фармакогеноміка є відносно молодою галуззю, вже доведено, що краще розуміння геному конкретної людини може покращити результати медикаментозної терапії.

Вибір ліків і схем дозування виходячи з фармакогеномного профілю пацієнта може бути значною частиною майбутнього медицини. Індивідуалізоване лікування, засноване на певному варіанті(ах) в геномі, зрештою зменшить частоту побічних ефектів і тривалість перебування пацієнтів в лікарні і заощадить витрати на охорону здоров'я [60, 61]. Хоча фармакогеноміка та її застосування в клінічній практиці все ще знаходяться в зародковому стані, різні варіанти та їх значення для багатьох клінічних галузей виявляються щодня, в тому числі для анестезіології. Проте докази в більшості фармакогенетичних дослідженнях все ще не є остаточними, а отже потрібно більше масштабних проспективних досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори статті не мають конфлікту інтересів, пов'язаних з публікацією статті.

Фінансування. Написання статті, публікація відбувалось без жодної фінансової підтримки.

Література:

1. Kaye AD, Koress CM, Novitch MB, Jung JW, Urits I, Viswanath O, Renschler JS, Alpaugh ES, Cornett EM. Pharmacogenomics, concepts for the future of perioperative medicine and pain management: A review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(3):651-662. doi: 10.1016/j.bpa.2020.07.004.
2. Bach-Rojecky L, Vađunec D, Lozić M, Žunić K, Špoljar GG, Čutura T, Erceg D, Primorac D. Challenges in anesthesia personalization: resolving the pharmacogenomic puzzle. *Per Med.* 2019;16(6):511-525. doi: 10.2217/pme-2019-0056.
3. Nair AS. Pharmacogenomics of inhalational anesthetic agents. *Med Gas Res.* 2019;9(1):52-53. doi: 10.4103/2045-9912.254641.
4. Ahlström S, Bergman P, Jokela R, Ottensmann L, Ahola-Olli A, Pirinen M, Olkkola KT, Kaunisto MA, Kalso E. First genome-wide association study on rocuronium dose requirements shows association with *SLCO1A2*. *Br J Anaesth.* 2021;126(5):949-957. doi: 10.1016/j.bja.2021.01.029.
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.
6. Kaye AD, Mahakian T, Kaye AJ, Pham AA, Hart BM, Gennuso S, Cornett EM, Gabriel RA, Urman RD. Pharmacogenomics, precision medicine, and implications for anesthesia care. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2018;32(2):61-81. doi: 10.1016/j.bpa.2018.07.001.
7. Saba R, Kaye AD, Urman RD. Pharmacogenomics in Anesthesia. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(2):285-294. doi: 10.1016/j.anclin.2017.01.014.
8. Miller AL, Theodore D, Widrich J. *Inhalational Anesthetic*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 May 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554540/>.
9. Wang Y, Ming XX, Zhang CP. Fluorine-Containing Inhalation Anesthetics: Chemistry, Properties and Pharmacology. *Curr Med Chem.* 2020;27(33):5599-5652. doi: 10.2174/0929867326666191003155703.
10. Jedlicka J, Groene P, Linhart J, Raith E, Mu Stapha DV, Conzen P. *Inhalationsanästhetika [Inhalational anesthetics]*. *Anaesthesist.* 2021;70(4):343-355. doi: 10.1007/s00101-020-00908-1.
11. Mapelli J, Gandolfi D, Giuliani E. et al. The effects of the general anesthetic sevoflurane on neurotransmission: an experimental and computational study. *Sci Rep.* 2021. 11, 4335. doi: 10.1038/s41598-021-83714-y.
12. García-Muro C, Sáenz-Moreno I, Riaño-Méndez B, Gutiérrez-Delgado JM, Valencia-Ramos J, Esteban-Zubero E. Malignant hyperthermia syndrome: A rare entity. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77(6):337-340. doi: 10.24875/BMHIM.20000047.
13. Yang L, Tautz T, Zhang S, Fomina A, Liu H. The current status of malignant hyperthermia. *J Biomed Res.* 2019;34(2):75-85. doi: 10.7555/JBR.33.20180089.
14. Beebe D, Puram VV, Gajic S, Thyagarajan B, Belani KG. Genetics of Malignant Hyperthermia: A Brief Update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2020;36(4):552-555. doi: 10.4103/joacp.JOACP_360_19.
15. Gonsalves SG, Dirksen RT, Sangkuhl K, Pulk R, Alvarellos M, Vo T, Hikino K, Roden D, Klein TE, Poler SM, Patel S, Caudle KE, Gordon R, Brandom B, Biesecker LG. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for the Use

- of Potent Volatile Anesthetic Agents and Succinylcholine in the Context of RYR1 or CACNA1S Genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(6):1338-1344. doi: 10.1002/cpt.1319.
16. Deodhar M, Turgeon J, Michaud V. Contribution of CYP2D6 Functional Activity to Oxycodone Efficacy in Pain Management: Genetic Polymorphisms, Phenoconversion, and Tissue-Selective Metabolism. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1466. doi: 10.3390/pharmaceutics13091466.
 17. Wiss FM, Stäuble CK, Meyer Zu Schwabedissen HE, Allemann SS, Lampert ML. Pharmacogenetic Analysis Enables Optimization of Pain Therapy: A Case Report of Ineffective Oxycodone Therapy. *J Pers Med.* 2023;13(5):829. doi: 10.3390/jpm13050829.
 18. Ma L, Huang Y, Huang S, Xu F, Wang Y, Zhao S, Deng D, Ding Y, Zhang T, Zhao W, Chen X. Polymorphisms of pharmacogenetic candidate genes affect etomidate anesthesia susceptibility. *Front Genet.* 2022;13:999132. doi: 10.3389/fgene.2022.999132.
 19. 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.
 20. Zeng Y, Cao S, Chen M, Fang C, Ouyang W. GABRA1 and GABRB2 Polymorphisms are Associated with Propofol Susceptibility. *Pharmgenomics Pers Med.* 2022 Feb;15:105-117. doi: 10.2147/PGPM.S348170.
 21. Gu QL, Xue FL, Zheng ZL, Wang HN, Guan YP, Wen YZ, Ye F, Huang M, Huang WQ, Wang ZX, Li JL. Nongenetic and genetic predictors of haemodynamic instability induced by propofol and opioids: A retrospective clinical study. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(1):209-221. doi: 10.1111/bcp.15480.
 22. Budic I, Jevtovic Stoimenov T, Pavlovic D, Marjanovic V, Djordjevic I, Stevic M, Simic D. Clinical Importance of Potential Genetic Determinants Affecting Propofol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:809393. doi: 10.3389/fmed.2022.809393.
 23. Meshkat S, Rodrigues NB, Di Vincenzo JD, Ceban F, Jaberi S, McIntyre RS, Lui LMW, Rosenblat JD. Pharmacogenomics of ketamine: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 2021 Nov 23;145:27-34. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.11.036.
 24. Borsato GS, Siegel JL, Rose MQ, Ojard M, Feyissa AM, Quinones-Hinojosa A, Jackson DA, Rogers ER, Freeman WD. Ketamine in seizure management and future pharmacogenomic considerations. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(3):351-354. doi: 10.1038/s41397-019-0120-2.
 25. Bates J, Fudin J, Patel JN. Integrating pharmacogenomics into precision pain management. *Support Care Cancer.* 2022;30(12):10453-10459. doi: 10.1007/s00520-022-07404-9.
 26. Smith DM, Figg WD. Evidence Regarding Pharmacogenetics in Pain Management and Cancer. *Oncologist.* 2023;28(3):189-192. doi: 10.1093/oncolo/oyac277.
 27. Gerhard GS, Kaniper S, Paynton B. Fentanyl overdoses and pharmacogenetics. *Pharmacogenet Genomics.* 2020;30(1):5-8. doi: 10.1097/FPC.0000000000000389.
 28. Howes S, Cloutet AR, Kweon J, Powell TL, Raza D, Cornett EM, Kaye AD. Pharmacogenomics of Opioid Treatment for Pain Management. *Methods Mol Biol.* 2022;2547:491-504. doi: 10.1007/978-1-0716-2573-6_17.
 29. Niu H, Zhao S, Wang Y, Huang S, Zhou R, Wu Z, Chen X. Influence of genetic variants on remifentanyl sensitivity in Chinese women. *J Clin Pharm Ther.* 47(11):1858-1866. doi: 10.1111/jcpt.13780.
 30. Wong AK, Somogyi AA, Rubio J, Philip J. The Role of Pharmacogenomics in Opioid Prescribing. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(10):1353-1369. doi: 10.1007/s11864-022-01010-x.
 31. Chaturvedi R, Alexander B, A'Court AM, Waterman RS, Burton BN, Urman RD, Gabriel RA. Genomics testing and personalized medicine in the preoperative setting: Can it change outcomes in postoperative pain management? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(2):283-295. doi: 10.1016/j.bpa.2020.05.008.
 32. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Callaghan JT, Samer CF, Klein TE, Haidar CE, Van Driest SL, Ruano G, Sangkuhl K, Cavallari LH, Müller DJ, Prows CA, Nagy M, Somogyi AA, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(4):888-896. doi: 10.1002/cpt.2149.
 33. Magarbeh L, Gorbovskaia I, Le Foll B, Jhirad R, Müller DJ. Reviewing pharmacogenetics to advance precision medicine for opioids. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112060. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112060.
 34. Ofoegbu A, B Etienne E. Pharmacogenomics and Morphine. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(9):1149-1155. doi: 10.1002/jcph.1873.
 35. Ballester P, Muriel J, Peiró AM. CYP2D6 phenotypes and opioid metabolism: the path to personalized analgesia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(4):261-275. doi: 10.1080/17425255.2022.2085552.
 36. Dean L, Kane M. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. *Medical Genetics Summaries [Internet].* Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2012 Sep 20 [updated 2021 Mar 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100662/>.
 37. Dzierba AL, Stollings JL, Devlin JW. A pharmacogenetic precision medicine approach to analgesia and sedation optimization in critically ill adults. *Pharmacotherapy.* 2023. doi: 10.1002/phar.2768.
 38. Takemura M, Niki K, Okamoto Y, Kawamura T, Kohno M, Matsuda Y, Ikeda K. Comparison of the effects of OPRM1 A118G polymorphism using different opioids: A prospective study. *J Pain Symptom Manage.* 2023; 26: S0885-3924(23)00687-5. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2023.09.017.
 39. Packiasabapathy S, Aruldas BW, Horn N, Overholser BR, Quinney SK, Renschler JS, Sadhasivam S. Pharmacogenomics of methadone: a narrative review of the literature. *Pharmacogenomics.* 2020;21(12):871-887. doi: 10.2217/pgs-2020-0040.
 40. Thorn CF, Lamba JK, Lamba V, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP2B6. *Pharmacogenet Genomics.* 2010; 20(8):520-3. doi: 10.1097/fpc.0b013e32833947c2.
 41. Packiasabapathy S, Aruldas BW, Zhang P, Overholser BR, Quinney SK, Sadhasivam S. Novel associations between CYP2B6 polymorphisms, perioperative methadone metabolism and clinical outcomes in children. *Pharmacogenomics.* 2021; 22(10), 591-602. doi: 10.2217/pgs-2021-0039
 42. Wang P-F, Sharma A, Montana M, et al. Methadone pharmacogenetics in vitro and in vivo: Metabolism by CYP2B6 polymorphic variants and genetic variability in paediatric disposition. *Br J Clin Pharmacol.* 2022. 88.11:4881-4893. doi: 10.1111/bcp.15393.
 43. Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Román M, Zubiaur P, Koller D, Mejía G, Abad-Santos F. Involvement of CYP2D6 and CYP2B6 on tramadol pharmacokinetics. *Pharmacogenomics.* 2020;21(10):663-675. doi: 10.2217/pgs-2020-0026.
 44. 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.

45. Matic M, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJJ, Mulder H, Rongen GAPJM, Weide JV, Wilffert B, Swen JJ, Guchelaar HJ, Deneer VHM, van Schaik RHN. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6 and opioids (codeine, tramadol and oxycodone). *Eur J Hum Genet.* 2022;30(10):1105-1113. doi: 10.1038/s41431-021-00920-y
46. Zhu G-D, Dawson E, Huskey A, Gordon RJ, Del Tredici AL. Genetic Testing for BCHE Variants Identifies Patients at Risk of Prolonged Neuromuscular Blockade in Response to Succinylcholine. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2020;405-14. doi: 10.2147/PGPM.S263741.
47. Umukoro NN, Aruldas BW, Rossos R, Pawale D, Renschler JS, Sadhasivam S. Pharmacogenomics of oxycodone: a narrative literature review. *Pharmacogenomics.* 2021;22(5):275-290. doi: 10.2217/pgs-2020-0143.
48. Millet C, Plaud B, Delacour H. Phenotype and genotype characteristics of 58 patients showing a prolonged effect of succinylcholine: A four-year experience. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2021;40(2):100847. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100847.
49. Costa ACC, Coelho EB, Lanchote VL, Correia BV, Abumansur JT, Lauretti GR, de Moraes NV. The SLCO1A2-189_-188InsA polymorphism reduces clearance of rocuronium in patients submitted to elective surgeries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(8):957-963. doi: 10.1007/s00228-017-2243-1.
50. Packiasabapathy S, Rangasamy V, Horn N, Hendrickson M, Renschler J, Sadhasivam S. Personalized pediatric anesthesia and pain management: problem-based review. *Pharmacogenomics.* 2020;21(1):55-73. doi: 10.2217/pgs-2019-0108.
51. Parikh JM, Amolenda P, Rutledge J, Szabova A, Chidambaran V. An update on the safety of prescribing opioids in pediatrics. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(2):127-143. doi: 10.1080/14740338.2019.1571037.
52. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):376-82. doi: 10.1038/clpt.2013.254.
53. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med.* 2004;351:2827-31. doi: 10.1056/NEJMoa041888
54. Donato J, Rao K, Lewis T. Pharmacology of Common Analgesic and Sedative Drugs Used in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol.* 2019;46(4):673-692. doi: 10.1016/j.clp.2019.08.004.
55. Neyro V, Jacqz-Aigrain E, de Beaumais TA. Pharmacogenetics and application in pediatrics. *Therapie.* 2018;73(2):157-163. doi: 10.1016/j.therap.2017.11.010.
56. Shah RD, Suresh S. Opioid Therapy in Infants, Children, and Adolescents. 2020. doi: 10.1007/978-3-030-36287-4.
57. Thigpen JC, Odle BL, Harirforoosh S. Opioids: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates, Infants, and Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019 Oct;44(5):591-609. doi: 10.1007/s13318-019-00552-0.
58. Hahn D, Emoto C, Euteneuer JC, Mizuno T, Vinks AA, Fukuda T. Influence of OCT 1 ontogeny and genetic variation on morphine disposition in critically ill neonates: lessons from PBPK modeling and clinical study. *Clin Pharmacol Ther.* 2019. 105.3: 761-768. doi: 10.1002/cpt.1249.
59. Chidambaran V, Venkatasubramanian R, Zhang X, Martin LJ, Niu J, Mizuno T, Sadhasivam S, et. al. ABCC3 genetic variants are associated with postoperative morphine-induced respiratory depression and morphine pharmacokinetics in children. *Pharmacogenomics J.* 2017; 17(2):162-9. doi: 10.1038/tpj.2015.98.
60. Aborode AT, Pustake M, Awuah WA, Alwerdani M, Shah P, Yarlagadda R, Ahmad S, Silva Correia IF, Chandra A, Nansubuga EP, Abdul-Rahman T, Mehta A, Ali O, Amaka SO, Zúñiga YMH, Shkodina AD, Inya OC, Shen B, Alexiou A. Targeting Oxidative Stress Mechanisms to Treat Alzheimer's and Parkinson's Disease: A Critical Review. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Jul 31;2022:7934442. doi: 10.1155/2022/7934442.
61. Bousquet J, Pfaar O, Agache I et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy.* 2021 Jun 9; 11(4): e12014. doi: 10.1002/ctlt.12014.

PHARMACOGENETICS OF ANESTHESIOLOGICAL SUPPORT

O. O. Skavinska¹, L. E. Fishchuk¹, Yu. I. Cherniavska², V. I. Pokhylko², O. H. Yevseienkova³, Z. I. Rossokha¹

SI «Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)¹

Poltava State Medical University

(Poltava, Ukraine)²

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

(Kyiv, Ukraine)³

Summary.

Pharmacogenetics studies the relationship between a person's individual genetic characteristics and the human body's response to the action of various drugs, particularly the occurrence of undesirable side effects. Thanks to the development of the latest technologies and methods, this branch of medical genetics and clinical pharmacology is developing very actively. Data are being accumulated, special databases are being created with the aim of creating individual genetic passports in the future, which will allow the selection of personalized treatment schemes.

Anesthesiology is a special area of pharmacogenetic research because, more than any other medical specialty, it is characterized by polypharmacy—the simultaneous or sequential administration of many drugs. The same dose of a drug may be inadequate for some patients and may be life-threatening or cause unwanted side effects for others. Today, information about genetic factors is being used by clinicians to prescribe drugs to tailor drug therapy to a patient's genome. In anesthesiology, the principles of pharmacogenetics have been explained for neuromuscular blocking agents, opioid metabolism, different types of anesthetics, and postoperative nausea and vomiting. On the other hand, a large number of anesthetics have a narrow therapeutic index.

This review summarizes the most recent data from the scientific literature on the pharmacogenetics of different types of anesthetics.

Inhalational anesthetics are halogenated derivatives of methyl ethyl ether, the exact mechanism of action of which is not yet fully understood. One of the rare but very serious side effects of all halogenated anesthetics is malignant hyperthermia, a genetically determined autosomal dominant disorder that manifests as a hypermetabolic response to drug administration. The dosage of intravenous anesthetics should also be carefully determined, taking into account the patient's age, cardiovascular, hepatic, and renal status, concomitant drug therapy, and genetic factors. Ontogeny and genetic variability of drug-metabolizing enzymes are interrelated because genetic variability in drug-metabolizing enzyme expression cannot be assessed until the required protein is sufficiently expressed. Pharmacogenetic variants may contribute to unpredictable drug exposure at the same weight-based drug dose.

There are a number of potentially clinically applicable pharmacogenetic data in newborns, but more research is needed to confirm these findings and understand how to incorporate them into clinical care.

The selection of drugs and dosing regimens based on a patient's pharmacogenomic profile may be an important part of the future of medicine. Personalized treatment based on the specific variants in the genome will ultimately reduce the incidence of side effects and length of hospital stay for patients and save healthcare costs. Although pharmacogenomics and its application in clinical practice are still in their infancy, different variants and their implications for many clinical areas, including anesthesiology, are emerging every day.

Key words: Pharmacogenetics; Anesthetic Support; Inhalation Anesthetics; Propofol; Opiates; Neuromuscular Blockers; General Anesthesia in Children.

Контактна інформація:

Скавінська Олександра Олександрівна – біолог державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ, Україна)
email: skavinskaa1234@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7506-8384>

Фішук Лілія Євгенівна – кандидат біологічних наук, біолог державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ, Україна)
e-mail: medgen@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-7389>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZA-5082-2022>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56049055200>

Чернявська Юлія Ігорівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).
e-mail: yu.cherniavska@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-4522-7538>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAP-0661-2023>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57031925700>

Похилько Валерій Іванович – доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).
e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/H-6284-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>

Свєсєнкова Олена Геннадіївна – кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ, Україна)
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9315-6108>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/471809>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504040771>

Росоха Зоя Іванівна – кандидат медичних наук, директор державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ, Україна)
e-mail: zoiroh071@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-7364>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/792854>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621241300>

Contact Information:

Skavinska Oleksandra – biologist in a State Institution «Reference-center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
email: skavinskaa1234@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7506-8384>

Liliia Fishchuk – PhD, biologist in a State Institution «Reference-center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: medgen@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-7389>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZA-5082-2022>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56049055200>

Yuliia Cherniavska – PhD, associate professor, associate professor of Pediatrics Department № 1 with Propaedeutics and Neonatology of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).
e-mail: yu.cherniavska@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-4522-7538>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAP-0661-2023>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57031925700>

Valeriy Pokhylko – Doctor of Medical Science, PhD, MD, Professor, Vice-rector in scientific-pedagogical and educational work, Professor of Pediatrics Department № 1 with Propaedeutics and Neonatology of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).
e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/H-6284-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>

Olena Yevseienkova – PhD, associate professor of the Department of Medical and Laboratory Genetics of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9315-6108>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/471809>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504040771>

Zoia Rossokha – PhD, director of State Institution «Reference-center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: zoiroh071@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-7364>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/792854>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621241300>
CCBY

Надійшло до редакції 12.12.2023 р.
Підписано до друку 15.02.2024 р.

