

# Влияние генетических полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 на эффективность и безопасность кетопрофена у больных в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств

Морозова Т. Е.<sup>1</sup>, Шацкий Д. А.<sup>1</sup>, Ших Е. В.<sup>1</sup>, Качанова А. А.<sup>2</sup>, Созаева Ж. А.<sup>2</sup>, Сычёв Д. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Россия, Москва

<sup>2</sup> — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Москва

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм; CYP2C9\*2; CYP2C9\*3; кетопрофен; кардиохирургические вмешательства

## Для цитирования:

Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Е.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Сычёв Д.А. Влияние генетических полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 на эффективность и безопасность кетопрофена у больных в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):22-23. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-22-23

**Введение.** Формирование послеоперационной стернотомной раны в кардиохирургии сопряжено с появлением выраженного болевого синдрома, который зачастую является определяющим фактором развития ряда послеоперационных осложнений. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одной из рекомендуемых групп обезболивающих препаратов, применение которых допускается с целью послеоперационной анальгезии у пациентов хирургического профиля. Обезболивающий эффект и ряд неблагоприятных побочных реакций могут быть во многом обусловлены полиморфизмом гена CYP2C9, принимающего участие в метаболизме кетопрофена.

**Цель.** Оценка эффективности и безопасности кетопрофена в качестве обезболивающей терапии у больных ишемической болезнью сердца в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств на основе генотипирования по CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 90 пациентов, среди которых было 69 (76,6 %) мужчин и 21 (23,3 %) женщина в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст  $63 \pm 7$  лет). Пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца, включались в исследование после кардиохирургических вмешательств, сопровождающихся стернотомией: аортокоронарного шунтирования, маммарокоронарного шунтирования, протезирования клапанов, протези-

рования восходящего отдела аорты. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению в послеоперационном периоде для обезболивания назначался кетопрофен внутримышечно в дозе 200 мг в сутки в течение 5 дней. Выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде оценивалась ежедневно с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) в течение 5 суток послеоперационного периода. Выраженность НПВП-ассоциированной диспепсии оценивалась с помощью опросника симптомов диспепсии “Gastrointestinal Symptom Rating Scale” (GSRS). Появление признаков нефротоксичности регистрировалось при увеличении уровня креатинина в 1,5 раза от исходного или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более чем на 25 % оценивалось как острое почечное повреждение (ОПП). Генотипирование полиморфных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR). Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Для оценки достоверности различий количественных показателей был применен критерий Манна—Уитни. Для оценки достоверности различий качественных показателей был применен критерий Хи-квадрат Пирсона. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением программы StatSoft Statistica 13.

**Результаты.** По результатам проведённого исследования было выявлено, что у пациентов с генотипом CYP2C9\*2 430СТ интенсивность болевого синдрома по шкале ЦРШ на третьи сутки послеоперационного периода была достоверно выше, чем у больных с генотипом CYP2C9\*2 430СС:  $5,5 \pm 2,07$  балла и  $6,69 \pm 1,88$ , соответственно ( $p < 0,05$ ). В первые, вторые, четвёртые и пятые сутки интенсивность боли у пациентов с генотипом CYP2C9\*2 430СТ также оказалась выше, однако статистической значимости выявлено не было. У больных с генотипом CYP2C9\*3 1075AA интенсивность боли по шкале ЦРШ оказалась достоверно выше, чем у носителей мутантного аллеля AC, на первые, вторые, третьи и пятые сутки послеоперационного периода:  $7,06 \pm 2,11$  и  $5,46 \pm 1,39$  балла ( $p < 0,003$ ),  $7 \pm 2$  и  $5 \pm 1$  балла ( $p < 0,04$ ),  $5,84 \pm 2,17$  и  $4,69 \pm 1,03$  балла ( $p < 0,04$ ),  $4,41 \pm 1,77$  и  $3,3 \pm 1,84$  балла ( $p < 0,02$ ), соответственно. Также было обнаружено, что у больных с генотипом CYP2C9\*2 430СТ выраженность диспепсии по опроснику GSRS оказалась выше, чем у больных с генотипом CYP2C9\*2 430СС:  $22,38 \pm 7,38$  и  $18,9 \pm 4,2$  баллов соответственно ( $p > 0,04$ ). У больных с генотипом CYP2C9\*3 1075AC выраженность диспепсии,

по данным опросника GSRS, оказалась ниже, чем у носителей аллеля AA:  $19,8 \pm 5,19$  и  $17,46 \pm 2,4$  ( $p < 0,1$ ), однако статистической значимости не обнаружено. У гетерозигот по полиморфному маркеру CYP2C9\*2 эпизодов нефротоксичности не выявлено, в то время как у гомозигот частота ОПП составила 7,77 % ( $n=7$ ), статистической значимости при использовании критерия Хи квадрат Пирсона не выявлено. У больных с генотипами CYP2C9\*3 1075AA и CYP2C9\*3 1075AC частота ОПП составила 7,22 % ( $n=6$ ) и 7,69 % ( $n=1$ ), соответственно. Статистической значимости при использовании критерия Хи квадрат Пирсона также не обнаружено.

**Заключение.** Выявлено статистически значимое влияние полиморфного маркера CYP2C9\*3 на эффективность послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных после кардиохирургических вмешательств. Также обнаружено статистически значимое влияние полиморфного маркера CYP2C9\*2 на выраженность диспепсии на фоне применения кетопрофена.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ для научных школ № НШ-2698.2020.7.*