

# Эффективность и безопасность послеоперационной анальгезии кеторолаком и трамаadolом в зависимости от наличия полиморфизмов *CYP2D6* и *CYP2C9*

Мурадян А. А., Сычёв Д. А., Благовестнов Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
МЗ РФ, Россия, Москва

**Ключевые слова:** послеоперационная анальгезия; трамаadol; кеторолак; полиморфизмов генов; полиморфизм *CYP2D6*; полиморфизм *CYP2C9*

## Для цитирования:

Мурадян А.А., Сычёв Д.А., Благовестнов Д.А. Эффективность и безопасность послеоперационной анальгезии кеторолаком и трамаadolом в зависимости от наличия полиморфизмов *CYP2D6* и *CYP2C9* // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):14-15. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-14-15

**Введение.** Эффективность обезболивающей терапии и профиль нежелательных лекарственных реакций в значительной степени зависят от генетических особенностей [1]. Аллельные варианты генов, представляющие собой полиморфные участки генов, влияют как на фармакокинетику, так и на фармакодинамику лекарственных средств [2]. Гены, включая семейство *CYP* или *COMT* / *ABCB1* / *OPRM1*, могут влиять на метаболизм наркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств. Генетические варианты зародышевой линии кодируют ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, переносчики лекарств, мишени для лекарств и главный комплекс гистосовместимости (HLA), которые влияют на индивидуальный ответ на лекарственный препарат [3]. Из-за трудоёмкости и ресурсоёмкости секвенирования всего генома в современном фармакогенетическом тестировании часто используется подход «гена-кандидата», который определяет влияние генотипа на биотрансформацию конкретного лекарственного средства у пациента [4]. Для НПВП геном-кандидат, который может влиять на их биотрансформацию, в частности на фармакокинетику, является *CYP2C9* [5]. Для трамааdола таким геном-кандидатом является *CYP2D6* [5].

**Цель.** Оценить возможную связь полиморфизмов *CYP2D6* и *CYP2C9* с эффективностью и безопасностью применения комбинации трамааdола и кеторолака при послеоперационном обезболивании.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 107 пациентов с неосложнённым острым калькулёзным холециститом, которые лечились в соответствии с оптимизированным протоколом ускоренного выздоровления. Пациенты были генотипированы по полиморфным маркерам *CYP2D6*

и *CYP2C9*. Объём операции для каждого пациента — видеолапароскопическая холецистэктомия. Послеоперационная анестезия была строго регламентированной, мультимодальной, с использованием препаратов 2 групп и проводилась по схеме: с применением трамааdола 5 % 2,0 в/м через 6 ч после операции (однократно) и кеторолака 2,0 в/м 4 раза в сутки в первые 2—3 дня после операции, затем при необходимости продолжался пероральный приём. Для оценки послеоперационного болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу и болевой опросник МакГилла. Профиль побочных эффектов оценивался по динамике показателей красной крови, как возможного триггера развития побочных реакций, в частности желудочно-кишечного кровотечения, с использованием метода глобальной оценки триггеров.

**Результаты.** У носителей полиморфного маркера *CYP2D6*\*4 болевой синдром был выше по сравнению с диким типом, во все временные интервалы, но статистически значимые результаты были получены только через 2 часа — на 1,01 ( $p = 0,054$ ) и через 24 часа — на 0,8 ( $p = 0,035$ ). У носителей *CYP2C9*\*2 интенсивность болевого синдрома была статистически значимо ниже по данным ВАШ: через 12 часов — на 1,5 ( $p = 0,002$ ); через 24 часа — на 1,1 ( $p = 0,012$ ); через 36 часов — на 1,05 ( $p = 0,004$ ); через 48 часов — на 0,7 ( $p = 0,026$ ).

Носители полиморфного маркера *CYP2C9*\*2 показали более выраженное снижение абсолютной и относительной разницы гемоглобина до и после применения кеторолака на 2,5% ( $p = 0,002$ ) и 1,7% ( $p = 0,003$ ), соответственно, по сравнению с диким типом. Абсолютная и относительная разница эритроцитов также была более выражена у носителей

мутантного аллеля *CYP2C9\*2* по сравнению с диким типом — на 0,043% ( $p = 0,014$ ) и 0,825% ( $p = 0,019$ ), соответственно.

Носители полиморфного маркера *CYP2C9\*3* также показали более выраженное уменьшение абсолютной и относительной разницы гемоглобина до и после применения кеторолака на 3,2 % ( $p = 0,000087$ ) и 2,2 % ( $p = 0,000143$ ), соответственно, по сравнению с носители дикого типа. Абсолютная и относительная разница эритроцитов также была более выражена у носителей мутантного аллеля *CYP2C9\*3* по сравнению с диким типом — на 0,031 % ( $p =$

0,105714) и 0,64 % ( $p = 0,103879$ ), соответственно.

**Заключение.** Полиморфные маркеры *CYP2D6* и *CYP2C9* могут прогнозировать аналгетическую эффективность трамадола и кеторолака. Полиморфный маркер *CYP2C9* может прогнозировать риск развития побочных реакций, в частности желудочно-кишечных кровотечений, в том числе скрытых при применении кеторолака.

*Исследование поддержано государственным грантом Президента Российской Федерации: НШ-2698.2020.7 от 2019 г.*

#### Литература / References

1. Ladak SSJ, Chan VWS, Easty T, Chagpar A. Right medication, right dose, right patient, right time, and right route: how do we select the right patient-controlled analgesia (PCA) device? *Pain Manag Nurs.* 2007;8(4):140-5. DOI: 10.1016/j.pmn.2007.08.001.
2. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнат'ев И.В. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике // Биомедицина. 2007;6:29-47. [Kukes VG, Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'ev IV. Pharmacogenetics of system of biotransformation and drugs transporters: from the theory to practice. *Biomeditsina.* 2007;6:29-47. (In Russ).].
3. Ko TM, Wong CS, Wu JY, Chen YT. Pharmacogenomics for personalized pain medicine. *Acta Anaesthesiol. Taiwan.* 2016;54(1):24-30. DOI: 10.1016/j.aat.2016.02.001.
4. Crews KR, Hicks JK, Pui CH et al. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(4):467-75. DOI: 10.1038/clpt.2012.120.
5. Tomalik-Scharte D, Lazar A, Fuhr U, Kirchheiner J. The clinical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenomics J.* 2008;8(1):4-15. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500462.