

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

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

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

² — 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 ± 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 ± 2 и 5 ± 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.