

Оценка ассоциации полиморфизмов гена *CYP2C8* с эффективностью и безопасностью кеторолака у пациентов с послеоперационным болевым синдромом

А.А. Мурадян^{✉1}, Д.А. Сычев¹, Д.А. Благовестнов¹, Д.И. Петров¹, Д.С. Скукин², И.П. Епифанова¹, Ж.А. Созаева¹, А.А. Качанова¹, Н.П. Денисенко¹, Ш.П. Абдуллаев¹, Е.А. Гришина¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить возможную ассоциацию полиморфизмов гена *CYP2C8* с клинической эффективностью и безопасностью кеторолака в отношении послеоперационной боли.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 107 пациентов после видеолaparоскопической холецистэктомии, которым в качестве послеоперационного обезболивания назначали кеторолак в дозе 30 мг x 2 мл (60 мг) внутримышечно 3 раза в день. Всех пациентов генотипировали по *CYP2C8*. Оценку интенсивности болевого синдрома осуществляли при помощи Визуальной аналоговой шкалы и опросника боли Мак-Гилла. Профиль нежелательных реакций оценивали по динамике показателей красной крови как возможного триггера развития желудочно-кишечных кровотечений по методике глобальной оценки триггеров (Global Trigger Tool – GTT).

Результаты. По данным Визуальной аналоговой шкалы у носителей генотипов *CYP2C8*3* (rs10509681) и *CYP2C8*3* (rs11572080) через 12, 24, 36, 48 ч интенсивность болевого синдрома оказалась ниже, чем у носителей дикого типа ($p < 0,05$). По данным опросника боли Мак-Гилла статистически значимых различий в интенсивности болевого синдрома между двумя группами не обнаружено.

Заключение. У носителей генотипов *CYP2C8*3* (rs10509681) и *CYP2C8*3* (rs11572080) эффективность обезболивания кеторолаком выше, чем у носителей дикого типа. Носительство генотипов *CYP2C8*3* (rs10509681) и *CYP2C8*3* (rs11572080) не влияет на риск развития нежелательных реакций после обезболивания кеторолаком.

Ключевые слова: холецистит, кеторолак, послеоперационное обезболивание, фармакогенетика, *CYP2C8*

Для цитирования: Мурадян А.А., Сычев Д.А., Благовестнов Д.А., Петров Д.И., Скукин Д.С., Епифанова И.П., Созаева Ж.А., Качанова А.А., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Гришина Е.А. Оценка ассоциации полиморфизмов гена *CYP2C8* с эффективностью и безопасностью кеторолака у пациентов с послеоперационным болевым синдромом. Терапевтический архив. 2022;94(5):610–615. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201495

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мурадян Андралик Александрович** – канд. мед. наук, ассистент каф. неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО.

Тел.: +7(968)773-00-77; e-mail: andranik_muradian@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4367-637X

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Благовестнов Дмитрий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., декан хирургического фак-та ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5724-6034

Петров Демьян Игоревич – канд. мед. наук, ассистент каф. неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-7665-0163

Скукин Дмитрий Сергеевич – врач-хирург хирургического отделения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0003-0475-7441

Епифанова Ирина Павловна – ст. лаборант каф. неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-0892-7153

Созаева Жаннет Алимовна – мл. науч. сотр. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5166-7903

Качанова Анастасия Алексеевна – мл. науч. сотр. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3194-4410

Денисенко Наталья Павловна – канд. мед. наук, зав. отд. персонализированной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3278-5941

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич – канд. биол. наук, зав. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9001-1499

Гришина Елена Анатольевна – д-р биол. наук, доц., дир. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-5621-8266

✉ **Andranik A. Muradian.** E-mail: andranik_muradian@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4367-637X

Dmitry A. Sychev. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Dmitry A. Blagovestnov. ORCID: 0000-0001-5724-6034

Demyan I. Petrov. ORCID: 0000-0001-7665-0163

Dmitry S. Skukin. ORCID: 0000-0003-0475-7441

Irina P. Epifanova. ORCID: 0000-0003-0892-7153

Zhannet A. Sozaeva. ORCID: 0000-0001-5166-7903

Anastasia A. Kachanova. ORCID: 0000-0003-3194-4410

Natalia P. Denisenko. ORCID: 0000-0003-3278-5941

Sherzod P. Abdullaev. ORCID: 0000-0001-9001-1499

Elena A. Grishina. ORCID: 0000-0002-5621-8266

Evaluation of the association of polymorphisms of the *CYP2C8* gene with the efficacy and safety of ketorolac in patients with postoperative pain syndrome

Andranik A. Muradian^{✉1}, Dmitry A. Sychev¹, Dmitry A. Blagovestnov¹, Demyan I. Petrov¹, Dmitry S. Skukin², Irina P. Epifanova¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Anastasia A. Kachanova¹, Natalia P. Denisenko¹, Sherzod P. Abdullaev¹, Elena A. Grishina¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the possible association of *CYP2C8* gene polymorphisms with the clinical efficacy and safety of ketorolac in relation to postoperative pain.

Materials and methods. The study included 107 patients after video laparoscopic cholecystectomy, who received ketorolac (30 mg 2.0 w/m 3 r/d) as postoperative pain relief. All patients were genotyped for *CYP2C8*. The pain syndrome was assessed using the visual analog scale, the McGill pain questionnaire. The profile of adverse reactions was assessed by the dynamics of red blood counts, as a possible trigger for the development of gastrointestinal bleeding according to the method of global assessment of triggers (Global Trigger Tool – GTT).

Results. According to visual analog scale data: in carriers of the genotype *CYP2C8*3* (rs10509681) and *CYP2C8*3* (rs11572080) after 12, 24, 36, 48 hours the intensity of pain syndrome is lower than in carriers of the wild type ($p < 0.05$). According to the McGill pain questionnaire, there were no statistically significant differences in pain intensity between the two groups.

Conclusion. In carriers of the genotype *CYP2C8*3* (rs10509681) and *CYP2C8*3* (rs11572080), the effectiveness of anesthesia with ketorolac is higher than in carriers of the wild type. Carriage of the genotype *CYP2C8*3* (rs10509681) and *CYP2C8*3* (rs10509681) does not affect the risk of developing adverse reactions after ketorolac anesthesia.

Keywords: cholecystitis, ketorolac, postoperative pain relief, pharmacogenetics, *CYP2C8*

For citation: Muradian AA, Sychev DA, Blagovestnov DA, Petrov DI, Skukin DS, Epifanova IP, Sozaeva ZhA, Kachanova AA, Denisenko NP, Abdullaev ShP, Grishina EA. Evaluation of the association of polymorphisms of the *CYP2C8* gene with the efficacy and safety of ketorolac in patients with postoperative pain syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):610–615. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201495

Введение

В настоящее время в клинической практике с целью обезболивания, в том числе послеоперационного, наиболее часто применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Несмотря на достаточную эффективность НПВП, их прием сопряжен с рядом нежелательных реакций, таких как НПВП-ассоциированные желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), токсическое поражение сердечно-сосудистой системы, печени и почек [1]. Учитывая как недостаточную эффективность обезболивающих препаратов у некоторых пациентов, так и большое число нежелательных реакций от приема лекарств, в настоящее время активно изучают вопросы о влиянии генетических особенностей организма на эффективность и безопасность обезболивающей терапии. Становится понятно, что индивидуальная анальгетическая эффективность и профиль нежелательных реакций в значительной степени зависят от генетических особенностей организма [2]. Эти особенности могут в значительной мере влиять как на эффективность терапии, в частности обезболивающими препаратами группы НПВП, так и на нежелательные лекарственные реакции путем влияния аллельных вариантов генов (которые представляют собой полиморфные участки генов) на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [3, 4].

Гены, с одной стороны, могут влиять на фармакодинамику, основанную на изменениях в рецепторах к лекарственным препаратам с последующей трансдукцией сигнала (т.е. OPRM1, COMT), с другой – гены посредством семейства ферментов цитохромов P450 (*CYP450*) влияют на фармакокинетику лекарственных препаратов, изменяя соотношение между дозой лекарственного средства и равновесными концентрациями лекарственного средства в сыворотке крови [5, 6]. Различные гены могут влиять на метаболизм наркотических анальгетиков и НПВП, включая семейство *CYP450*, или COMT/ABCB1/OPRM1. Генетические варианты зародышевых линий кодируют ферменты,

метаболизирующие лекарственные средства, транспортеры наркотиков, мишени для лекарств и главного комплекса гистосовместимости (Human Leukocyte Antigens – HLA), которые влияют на индивидуальный ответ на лекарственные средства [7]. Из-за влияния генетических вариаций на лекарственный ответ в эпоху прецизионной медицины перед учеными встает главный вопрос: как назначить «правильный» препарат в «правильной» дозировке для «правильного» пациента [7]? Большинство НПВП метаболизируется изоформой *CYP2C9* цитохрома P450. Для НПВП наиболее значимыми являются 2 аллельных варианта медленных метаболитаторов (*CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*), снижающие активность фермента *CYP2C9* [8–11]. Роль *CYP2C9* в метаболизме НПВП в той или иной степени зависит от препаратов, фермент участвует в метаболизме большинства НПВП: цефекоксима, флурбипрофена, ибупрофена, лорноксикама, мефенамовой кислоты, пироксикама и теноксикама, а также диклофенака [12–15]. Кроме того, в метаболизме диклофенака, ибупрофена, теноксикама и цефекоксима важную роль играет изоформа фермента *CYP2C8* [13–15]. В исследовании 2009 г. помимо роли *CYP2C9* установлена ассоциация «медленных» аллелей *CYP2C8*3* и *CYP2C9*2*3* с повышенным риском развития НПВП-ассоциированных ЖКК, при этом суммарная значимость этих аллелей в развитии ЖКК возросла с отношения рисков (ОР) 1,78 для всех НПВП до ОР 2,33 – для НПВП, которые являются субстратами ферментов *CYP2C8* или *CYP2C9* [14]. Еще в одном исследовании также анализировали ассоциацию между риском развития ЖКК и носительством *CYP2C8*3*, ОР при этом составило 1,91 для всех НПВП и 3,40 – для НПВП-субстратов *CYP2C8* [11]. В работе 2007 г. по анализу наличия ассоциации между риском развития диклофенак-индуцированной гепатотоксичности и генетическими полиморфизмами в генах, кодирующих ферменты *CYP2C8*, *UGT2B7* и *ABCC2*, авторы получили результаты, подтверждающие роль этих полиморфизмов в образовании гепатотоксичных метаболитов диклофенака [16]. Факт влияния полиморфизмов

CYP2C8 и CYP2C9 на эффективность обезболивающей терапии НПВП установлен еще в ряде исследований [17, 18]. Так, в исследовании 2004 г. по оценке влияния ферментов CYP2C8 и CYP2C9 на клиренс ибупрофена ученые получили следующие результаты: носители полиморфизмов CYP2C8*3 и CYP2C9*3 (8% популяции) имели чрезвычайно низкие показатели клиренса ибупрофена со значениями в диапазоне от 7 до 27% средних показателей клиренса среди носителей мутаций ($p < 0,001$). Аллель CYP2C9*2 ассоциировался с низким клиренсом только тогда, когда он присутствовал в комбинации с аллелем CYP2C8*3 [18]. В исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, испанские европейцы получали однократную дозу ибупрофена в 400 мг. Чтобы свести к минимуму возможное влияние генотипа CYP2C9 на фармакокинетику ибупрофена, пациентов с генотипом CYP2C9*3/3 исключили из исследования. Клиренс R-ибупрофена оказался значительно ниже – в 1,7 и 1,6 раза – у гомо- и гетерозигот по CYP2C8*3 соответственно по сравнению с гомозиготами дикого типа ($p = 0,03$). Период полувыведения R-ибупрофена также был значительно больше у гомозигот по CYP2C8*3 (9 ч) и гетерозигот (4,2 ч) по сравнению с гомозиготами CYP2C8*1 (2 ч, $p < 0,025$). Эти данные предполагают, что генотип CYP2C8*3 связан со сниженным метаболизмом R-ибупрофена [19]. Исследование P. Arnaldo и соавт. (2013 г.) показало, что носители полиморфного маркера CYP2C8*3 демонстрируют снижение метаболического клиренса ибупрофена по сравнению с носителями этого полиморфизма [20]. В отличие от этих результатов исследование биоэквивалентности однократной дозы ибупрофена в 600 мг на здоровых добровольцах показало, что клиренс R-ибупрофена на 24% выше у субъектов с генотипом CYP2C8*1/*3 по сравнению с гомозиготами дикого типа [21].

Цель исследования – оценить возможную ассоциацию полиморфизмов гена CYP2C8 с клинической эффективностью и безопасностью кеторолака в отношении послеоперационной боли.

Материалы и методы

Дизайн и участники исследования

В обсервационном клиническом исследовании приняли участие 107 пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом, которым выполнили видеолапароскопическую холецистэктомию и провели периоперационное лечение согласно оптимизированному протоколу ускоренного восстановления (Fast Track Surgery/Enhanced Recovery After Surgery). Все пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности операции, наличию сопутствующей патологии, времени от начала заболевания до проведения операции. У всех участников за время госпитализации осуществляли взятие цельной крови с последующим генотипированием посредством полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Послеоперационное обезболивание производили при помощи кеторолака – ампулы по 30 мг/мл, по 2 мл 3 раза в день внутримышечно в течение 3 дней.

Обезболивающую эффективность оценивали при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) через 2, 6, 12, 24, 36, 48 ч и опросника боли Мак-Гилла.

Критерии соответствия

В исследование включили пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом в возрасте от 18 до 85 лет без тяжелой сопутствующей патологии (анестезиологический риск по классификации Американского об-

Таблица 1. Распределение генотипов

Table 1. Distribution of genotypes

Полиморфизм	Аллель	Число, абс. (%)
CYP2C8*3 (rs10509681)	Дикий тип CC	3 (2,9)
	Мутантный аллель CT + TT	104 (97,1)
CYP2C8*3 (rs11572080)	Дикий тип CC	77 (72)
	Мутантный аллель CT + TT	30 (28)

щества анестезиологов, ASA, I–II), с массой тела от 45 до 110 кг, со сроком от начала заболевания до операции не более 72 ч. Противопоказанием к участию в исследовании были наличие аллергии на кеторолак, а также ранее перенесенные операции на верхнем этаже брюшной полости.

Нежелательные реакции

Профиль нежелательных лекарственных реакций на фоне обезболивания кеторолаком оценивали по динамике показателей гемоглобина (Hb) и эритроцитов как триггера развития ЖКК, в том числе и «скрытых», по данным методики «глобальной оценки триггеров» (Global Trigger Tool – GTT) [22].

Соответствие принципам этики

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №10 от 19.12.2017). Информированное согласие на участие в исследовании подписано всеми его участниками. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного обеспечения Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США). Данные проверяли на нормальность при помощи теста Шапиро–Уилка. С учетом того, что данные не соответствовали критериям нормальности, статистические сравнения между двумя независимыми группами проводили с применением U-критерия Манна–Уитни. Статистическая значимость была установлена на уровне 0,05. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

Результаты

Распределение генотипов по CYP2C8

По полиморфному маркеру CYP2C8*3 (rs10509681) пациенты были гомозиготны по дикому типу в 2,9% случаев, гомо- и гетерозиготы по мутантному аллелю встречались в 97,1% случаев. По полиморфному маркеру CYP2C8*3 (rs11572080) дикий тип (носители мутантного гена) встречался в 72% случаев, гомо- и гетерозиготы по мутантному аллелю – в 28% случаев. Распределение генотипов представлено в табл. 1.

Результаты данных ВАШ и оценочной шкалы боли Мак-Гилла

Влияние CYP2C8*2 (rs10509681)

на эффективность обезболивания кеторолаком

При оценке интенсивности болевого синдрома в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма CYP2C8*3 (rs10509681) статистически значимых различий не получено (табл. 2).

Таблица 2. Результаты оценки по ВАШ и опроснику боли Мак-Гилла при использовании кеторолака в зависимости от наличия полиморфизма *CYP2C8*3* (rs10509681)

Table 2. The results of the assessment according to the Visual Analogue Scale and the McGill Pain Questionnaire when using ketorolac, depending on the presence of *CYP2C8*3* polymorphism (rs10509681)

Временной интервал, ч	Генотип		<i>p</i>
	дикий тип (<i>n</i> =78)	наличие полиморфизма (<i>n</i> =29)	
	<i>CYP2C8*3</i> (rs10509681) ТТ	<i>CYP2C8*3</i> (rs10509681) СТ + СС	
2	5,0±2,2	5,1±2,7	0,8373
6	5,6±1,8	5±2,3	0,1671
12	5,4±1,9	3,6±2	<0,0001
24	4,2±1,8	3,1±1,9	0,0038
36	3,1±1,3	2,1±1,5	0,0007
48	2±1,2	1,2±1,3	0,0033
Мак-Гилл, сумма	18,6±10,9	18,4±14,6	0,9427

Таблица 3. Результаты оценки по ВАШ и опроснику боли Мак-Гилла при использовании кеторолака в зависимости от наличия полиморфизма *CYP2C8*3* (rs11572080)

Table 3. The results of the assessment according to the Visual Analogue Scale and the McGill Pain Questionnaire when using ketorolac, depending on the presence of *CYP2C8*3* polymorphism (rs11572080)

Временной интервал, ч	Генотип		<i>p</i>
	дикий тип (<i>n</i> =77)	наличие полиморфизма (<i>n</i> =30)	
	<i>CYP2C8*3</i> (rs11572080) СС	<i>CYP2C8*3</i> (rs11572080) СТ + ТТ	
2	5,1±2,2	4,7±2,8	0,4894
6	5,6±1,7	6±2,3	0,1271
12	5,4±1,9	3,9±2,2	0,0008
24	4,2±1,7	3,2±2	0,0090
36	3,1±1,4	2,1±1,5	0,0009
48	2±1,2	1,3±1,3	0,0072
Мак-Гилл, сумма	18,8±11	18±14,5	0,7679

Влияние *CYP2C8*3* (rs11572080)

на эффективность обезболивания кеторолаком

Результаты, полученные при сравнении интенсивности послеоперационного болевого синдрома в зависимости от наличия или отсутствия полиморфного маркера *CYP2C8*3* (rs11572080), представлены в **табл. 3**. У гомо- и гетерозигот по мутантному аллелю *CYP2C8*3* (rs11572080) интенсивность болевого синдрома (по данным ВАШ) была ниже через 2, 12, 24, 36, 48 ч, при этом через 12, 24, 36, 48 ч получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). По данным болевого опросника Мак-Гилла у носителей аллеля интенсивность болевого синдрома также оказалась ниже, однако статистически значимых результатов не получено.

Таблица 4. Сравнение динамики показателей Hb и эритроцитов при использовании кеторолака в зависимости от наличия полиморфизма *CYP2C8*3* (rs10509681)

Table 4. Comparison of the dynamics of Hb and erythrocyte indicators when using ketorolac, depending on the presence of *CYP2C8*3* polymorphism (rs10509681)

Показатель	Генотип		<i>p</i>
	дикий тип (<i>n</i> =78)	наличие полиморфизма (<i>n</i> =29)	
	<i>CYP2C8*3</i> (rs10509681) ТТ	<i>CYP2C8*3</i> (rs10509681) СТ + СС	
Hb, до лечения	138,1±10,6	141,1±11,4	0,1975
Hb, после лечения	132,3±10,4	134,1±11,4	0,4436
Hb, разница (абс.)	5,7±3,3	7±3,2	0,0788
Hb, разница (отн., %)	4,1±2,3	5±2,2	0,0981
Эритроциты, до лечения	4,6±0,5	4,6±0,48	0,7822
Эритроциты, после лечения	4,5±0,5	4,5±0,5	0,7915
Эритроциты, разница (абс.)	0,1±0,1	0,1±0,1	0,9255
Эритроциты, разница (отн., %)	2,5±1,8	2,5±1,3	0,9436

Влияние *CYP2C8*2* (rs10509681)

на безопасность обезболивания кеторолаком

При сравнении динамики показателей красной крови в зависимости от наличия или отсутствия полиморфного маркера *CYP2C8*3* (rs10509681) статистически значимых различий не получено. Отмечается увеличение динамики относительной разницы Hb на 0,4 ($p = 0,07973$) и эритроцитов на 0,1 ($p = 0,8871$; **табл. 4**).

Влияние *CYP2C8*2* (rs11572080)

на безопасность обезболивания кеторолаком

Результаты сравнения динамики показателей красной крови в зависимости от наличия или отсутствия полиморфного маркера *CYP2C8*3* (rs11572080) представлены в **табл. 5**.

У носителей мутантного аллеля *CYP2C8*3* (rs11572080) отмечено увеличение динамики абсолютной разницы Hb на 1,29 ($p = 0,0719$), относительной разницы – на 0,9% ($p = 0,0605$). Разницы в динамике числа эритроцитов не зарегистрировано. Следует отметить, что различия также статистически не достоверны.

Обсуждение

Наше исследование было направлено на определение влияния полиморфизмов гена *CYP2C8* на эффективность и безопасность обезболивания кеторолаком. В зарубежной литературе представлены работы по влиянию *CYP2C8* на метаболизм НПВП. Имеются исследования, в которых оценивают риск развития НПВП-индуцированных ЖКК и гепатотоксичности при применении диклофенака в зависимости от наличия полиморфизма гена *CYP2C8* [11, 16].

Таблица 5. Сравнение динамики показателей Hb и эритроцитов при использовании кеторолака в зависимости от наличия полиморфизма CYP2C8*3 (rs11572080)

Table 5. Comparison of the dynamics of Hb and erythrocyte indicators when using ketorolac, depending on the presence of CYP2C8*3 polymorphism (rs11572080)

Показатель	Генотип		p
	дикий тип (n=77)	наличие полимор- физма (n=30)	
	CYP2C8*3 (rs11572080) СС	CYP2C8*3 (rs11572080) СТ	
Hb, до лечения	137,7±10,2	141,9±12	0,0724
Hb, после лечения	132±10,1	135±11,9	0,2059
Hb, разница (абс.)	5,71±3,3	7±3,2	0,0719
Hb, разница (отн., %)	4,07±2,4	4,97±2,1	0,0605
Эритроциты, до лечения	4,61±0,48	4,63±0,53	0,8417
Эритроциты, после лечения	4,5±0,48	4,5±0,52	0,8902
Эритроциты, разница (абс.)	0,1±0,09	0,1±0,06	0,7055
Эритроциты, разница (отн., %)	2,47±1,8	2,6±1,4	0,6616

В других работах изучают роль полиморфизмов CYP2C8 в эффективности обезболивающей терапии НПВП [17, 18]. Также существуют исследования по оценке влияния носительства полиморфизма CYP2C8 на клиренс НПВП, в частности ибупрофена [18–21]. В основном в работах представлены данные о том, что носительство мутантного аллеля CYP2C8 свидетельствует о замедлении метаболизма НПВП, снижении клиренса препарата, а следовательно, повышении его эффективности и увеличении риска развития нежелательных реакций. Однако имеются и данные, свидетельствующие об обратном [21]. В нашем исследовании по оценке эффективности и безопасности обезболивания в зависимости от наличия либо отсутствия полиморфизма CYP2C8 отмечается, что у носителей CYP2C8*3 (rs11572080) эффективность обезболивания оказалась выше через 12, 24, 36 и 48 ч по данным ВАШ (различия статистически значимы). По показателю безопасности, который оценивали по динамике показателей красной крови, статистически значимых различий не получено.

Список сокращений

ВАШ – визуальная аналоговая шкала
 ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 ОР – отношение рисков
 ABCB1 – ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1
 ABCC2 – ATP Binding Cassette Subfamily C Member 2
 ASA – American Society of Anesthesiologists (Американское общество анестезиологов)

Заключение

Влияние наличия генетических вариантов на лекарственный ответ при применении НПВП описано во многих исследованиях. Данные многообразны, но в большинстве работ авторы отмечают значительную связь генотипа с эффективностью и безопасностью применения препаратов. Именно поэтому необходимо проведение более масштабных исследований в отношении генетического влияния ферментов семейства CYP450 на метаболизм НПВП. Использование фармакогенетического подхода может позволить рационализировать назначение обезболивающих препаратов, увеличивая их эффективность и снижая риск развития нежелательных реакций.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование поддержано государственным грантом Президента Российской Федерации НШ-2698.2020.7.

Funding source. The study was supported by a state grant from the President of the Russian Federation No. НШ-2698.2020.7.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №10 от 19.12.2017). Информированное согласие на участие в исследовании подписано всеми его участниками. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, protocol No. 10, 12.19.2017. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

COMT – catechol-O-methyltransferase
 CYP450 – cytochrome P450 (ферменты семейства цитохромов P450)
 GTT – Global Trigger Tool (методика «глобальной оценки триггеров»)
 Hb – гемоглобин
 OPRM1 – mu-opioid receptor
 UGT2B7 – уридин-5-дифосфатглюкуронилтрансфераза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):1-4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
2. Ladak SSJ, Chan VWS, Easty T, Chaggar 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
3. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев 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 Russian)].
4. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J*. 2007;7(4):257-65. DOI:10.1038/sj.tpj.6500406
5. Kadiev E, Patel V, Rad P, et al. Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: focus on opioids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(1):77-91. DOI:10.1517/17425255.4.1.77
6. 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
7. Flores CM, Mogil JS. The pharmacogenetics of analgesia: toward a genetically-based approach to pain management. *Pharmacogenomics*. 2001;2(3):177-94. DOI:10.1517/14622416.2.3.177
8. Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology*. 2010;278(2):165-88. DOI:10.1016/j.tox.2009.08.013
9. Martínez C, Blanco G, Ladero JM, et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol*. 2004;141(2):205-8. DOI:10.1038/sj.bjp.0705623
10. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology*. 2007;133(2):465-71. DOI:10.1053/j.gastro.2007.05.025
11. Blanco G, Martínez C, Ladero JM, et al. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(1):37-43. DOI:10.1097/FPC.0b013e3282f305a9
12. Rodrigues AD. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab Dispos*. 2005;33(11):1567-75. DOI:10.1124/dmd.105.006452
13. Rollason V, Samer CF, Daali Y, Desmeules JA. Prediction by Pharmacogenetics of Safety and Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Curr Drug Metab*. 2014;15(3):326-43. DOI:10.2174/1389200215666140202214454
14. Agúndez JAG, García-Martín E, Martínez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(6):607-20. DOI:10.1517/17425250902970998
15. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics of acetylsalicylic acid and other nonsteroidal anti-inflammatory agents: clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1369-73. DOI:10.1007/s00228-013-1477-9
16. Daly AK, Aithal GP, Leathart JB, et al. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABC2 genotypes. *Gastroenterology*. 2007;132(1):272-81. DOI:10.1053/j.gastro.2006.11.023
17. Yasar U, Eliasson E, Forslund-Bergengren C, et al. The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac in vivo and in vitro. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57(10):729-35. DOI:10.1007/s00228-001-0376-7
18. García-Martín E, Martínez C, Tabarés B, et al. Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(2):119-27. DOI:10.1016/j.clpt.2004.04.006
19. Martínez C, García-Martín E, Blanco G, et al. The effect of the cytochrome P450 CYP2C8 polymorphism on the disposition of (R)-ibuprofen enantiomer in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(1):62-9. DOI:10.1111/j.1365-2125.2004.02183.x
20. Arnaldo P, Thompson RE, Lopes MQ, et al. Frequencies of cytochrome P450 2B6 and 2C8 allelic variants in the Mozambican population. *Malays J Med Sci*. 2013;20(4):12-23.
21. Lopez-Rodriguez R, Novalbos J, Gallego-Sandin S, et al. Influence of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of racemic and enantiomeric forms of ibuprofen in healthy volunteers. *Pharmacol Res*. 2008;58(1):77-84. DOI:10.1016/j.phrs.2008.07.004
22. Menahem B, Mulliri A, Fohlen A, et al. Delayed laparoscopic cholecystectomy increases the total hospital stay compared to an early laparoscopic cholecystectomy after acute cholecystitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB (Oxford)*. 2015;17(10):857-62. DOI:10.1111/hpb.12449

Статья поступила в редакцию/The article received: 04.06.2021



OMNIDOCTOR.RU