

Соколов Д.А.<sup>1</sup>, Любошевский П.А.<sup>1,2</sup>, Левшин Н.Ю.<sup>1</sup>, Жемчугов А.В.<sup>1,2</sup>, Купцова Л.В.<sup>2</sup>

## Влияние полиморфизмов гена цитохрома Р-450 на эффективность послеоперационной анальгезии трамадолом

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 150000, Ярославль;

<sup>2</sup>ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр», 150042, Ярославль

Эффективность послеоперационного обезбоживания может определяться генетическими особенностями пациентов, влияющими на фармакодинамику и фармакокинетику препаратов. В частности, в результате метаболизма трамадола изоферментом цитохрома Р-450 образуется О-десметилтрамадол, обладающий более высоким сродством к мю-опиатным рецепторам. В работе изучена эффективность анальгезии на основе трамадола у 48 пациенток после эндоскопических гинекологических операций в зависимости от наличия/отсутствия полиморфизмов гена СYP2D6. Установлено, что у 15 пациенток с полиморфизмами С100Т и G1846А послеоперационный болевой синдром был более интенсивным, что сопровождалось активацией симпатической нервной системы. Определение указанных полиморфизмов может быть полезным для выбора оптимальной схемы послеоперационного обезбоживания.

**Ключевые слова:** послеоперационное обезбоживание, трамадол, цитохром Р-450, генетический полиморфизм.

**Для цитирования:** Соколов Д.А., Любошевский П.А., Левшин Н.Ю., Жемчугов А.В., Купцова Л.В. Влияние полиморфизмов гена цитохрома Р-450 на эффективность послеоперационной анальгезии трамадолом. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2016; 10 (3): 192–196. DOI: 10.18821/1993-6508-2016-10-3-192-196.

**Для корреспонденции:** Любошевский Павел Александрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 150000, Ярославль, e-mail: pal\_ysma@mail.ru.

Sokolov D.A.<sup>1</sup>, Lyuboshevskiy P.A.<sup>1,2</sup>, Levshin N.Yu.<sup>1</sup>, Zhemchugov A.V.<sup>1,2</sup>, Kuptsova L.V.<sup>2</sup>

### THE INFLUENCE OF CYTOCHROME P-450 GENE POLYMORPHISMS ON THE TRAMADOL POSTOPERATIVE ANALGESIA EFFECTIVENESS

<sup>1</sup>Federal state budgetary educational institution of higher education "Yaroslavl state medical university" of the Russian Federation ministry of healthcare; <sup>2</sup>State budgetary healthcare institution of the Yaroslavl region "Regional perinatal center"

The effectiveness of postoperative analgesia may be determined by genetic characteristics of patients that affect the pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs. In particular, as a result of the metabolism of tramadol by isoenzyme of cytochrome P-450 is formed O-desmethyltramadol having higher affinity to mu-opioid receptors. The paper explored the effectiveness of analgesia based on tramadol in 48 patients after endoscopic gynecological surgery depending on the presence/absence of polymorphisms of CYP2D6 gene. It was found that 15 patients with polymorphisms C100T and G1846A had more intensive postoperative pain, which was accompanied by activation of the sympathetic nervous system. Determination of these polymorphisms may be useful to select the optimal postoperative analgesia.

**Keywords:** postoperative analgesia, tramadol, cytochrome P-450, genetic polymorphism.

**For citation:** Sokolov D.A., Lyuboshevskiy P.A., Levshin N.Yu., Zhemchugov A.V., Kuptsova L.V. The influence of cytochrome p-450 gene polymorphisms on the tramadol postoperative analgesia effectiveness. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)* 2016; 10 (3): 192–196. (In Russ.). DOI: 10.18821/1993-6508-2016-10-3-192-196.

**For correspondence:** Pavel A. Lyuboshevskiy, MD, PhD, DSc, Head of the department of anesthesiology and resuscitation, Yaroslavl State Medical University, 150000, Yaroslavl, e-mail: pal\_ysma@mail.ru.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 20 June 2016

Accepted 15 July 2016

Проблема послеоперационного обезбоживания остается далекой от разрешения. Гинекологические операции, традиционно относимые к вмешательствам

средней или низкой травматичности, часто сопровождаются весьма интенсивным болевым синдромом [1]. Развитие эндоскопической техники сделало

возможным выполнение из лапароскопического доступа существенных по объему и продолжительности вмешательств, таких как консервативная миомэктомия и гистерэктомия. Хотя преимущества лапароскопической техники неоспоримы, различия с «открытыми» вмешательствами в отношении интенсивности боли могут быть не столь существенными [2], а отношение к подобным операциям как к малоинвазивным и малоболезненным зачастую приводит к недооценке значимости послеоперационного обезболивания.

При оценке адекватности послеоперационной анальгезии многие авторы отмечают значительную вариабельность результатов [3]. Во многом это может быть связано с субъективными моментами, но известны и объективные факторы, определяющие эффективность обезболивания. В частности, продемонстрировано, что чувствительность к наркотическим анальгетикам (а соответственно, и их клиническая эффективность) может быть снижена у пациентов с наличием полиморфизмов в генах мю-опиоидного рецептора и катехол-О-метилтрансферазы [4, 5]. Генетические особенности пациента могут определять и фармакокинетику препаратов, в частности, их биотрансформацию с участием цитохрома P-450. Достаточно хорошо изучены и уже находят применение в практике фармакогенетические аспекты применения нестероидных противовоспалительных и гипотензивных препаратов, непрямых антикоагулянтов, статинов [6, 7].

В практике анестезиолога одним из препаратов, в биотрансформации которого участвует цитохром P-450 (изофермент CYP2D6), является трамадол; основным его метаболитом является О-десметилтрамадол, обладающий существенно более высоким аффинитетом к мю-опиоидным рецепторам [8]. Наличие полиморфизмов в гене CYP2D6 может приводить к снижению интенсивности деметилирования трамадола (при однонуклеотидном полиморфизме C100T) или полному отсутствию активности изофермента (при полиморфизме G1846A) [9]. Теоретически у таких пациентов можно ожидать снижения анальгетического эффекта от применения препарата, однако результаты клинических исследований эффективности послеоперационной анальгезии трамаделом в зависимости от аллельных вариантов гена CYP2D6 весьма немногочисленны и разноречивы [10].

Целью исследования явилась оценка адекватности послеоперационной анальгезии на основе трамадола при крупных эндоскопических операциях в гинекологии в зависимости от аллельных вариантов гена CYP2D6, изофермента цитохрома P-450.

## Материалы и методы

Материал исследования составили наблюдения за 48 пациентками в возрасте до 65 лет, без значимой сопутствующей патологии, которым в плановом порядке выполнялись операции по поводу миомы матки: гистерэктомия (17) или консервативная миомэктомия (31). Возраст пациенток составил 40 (34–45) лет, рост – 164 (162–168) см, масса тела – 64 (57–70) кг, продолжительность оперативных вмешательств составила 165 (137,5–210) мин.

Методика анестезии и послеоперационного обезболивания была одинаковой в обеих группах и состояла в следующем. Премедикация на операционном столе включала в себя в/в введение атропина в дозе 10 мкг/кг, тримеперидина 0,3 мг/кг и диазепамма 0,15 мг/кг. Индукция проводилась пропофолом в дозе 2 мг/кг, миорелаксация – рокуронием 0,5 мг/кг. Выполнялась интубация трахеи, проводилась искусственная вентиляция легких, анестезия поддерживалась севофлюраном по методике низкочастотной анестезии и болюсным введением фентанила и рокурония. После окончания анестезии пациентки переводились для наблюдения в отделение интенсивной терапии. В течение первых суток схема послеоперационного обезболивания включала в себя в/м инъекции трамадола по 100 мг каждые 6 ч и кеторолака по 30 мг каждые 8 ч.

В послеоперационном периоде проводился стандартный мониторинг показателей гемодинамики и пульсоксиметрии. Каждые 3 ч оценивалась интенсивность боли по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при активизации пациенток, степень седации по шкале оценки возбуждения – седации Richmond (RASS) и выраженность послеоперационной тошноты и рвоты (0 – отсутствие симптомов, 1 – тошнота, 2 – рвота). Для оценки состояния вегетативной нервной системы использовался метод кардиоинтервалографии по Р.М. Баевскому с помощью аппарата ВНС-Ритм (Нейрософт, Россия) с автоматической записью и анализом электрокардиограммы. Регистрировались показатели частоты сердечных сокращений, моды (Mo), амплитуды моды (AMo), вариационного размаха (DX) и индекса напряжения (ИН) в 18.00 накануне оперативного вмешательства и в день операции.

Определение генотипа проводилось из образцов цельной крови с ЭДТА методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью детектирующего амплификатора DTLite (ДНК-технология, Россия) и наборов реагентов для определения полиморфизма C100T и полиморфизма G1846A гена CYP2D6 (Синтол, Россия).

Таблица 1. Исходные характеристики пациенток

	1-я (n = 33)	2-я (n = 15)	p
Возраст, лет	39,5 (33,5; 44,5)	40,5 (35; 45)	0,87
Рост, см	165 (160; 170)	164 (163; 168)	0,85
Масса тела, кг	64 (58; 70)	67 (53; 79)	0,96
Вид операции (гистерэктомия / миомэктомия)	12 / 21	5 / 10	0,55
Длительность операции, мин	165 (140; 210)	180 (160; 210)	0,39

Полученные результаты подвергались статистической обработке пакетами программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp, США) и Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США); вычислялись медиана (Me) и интерквартильный размах (LQ; UQ), для сравнения групп использовались методы непараметрической статистики: для количественных признаков – U-критерий Манна–Уитни, для качественных – точный критерий Фишера. Критический уровень значимости p во всех расчетах был принят равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

При исследовании гена CYP2D6 у 13 пациенток был выявлен гетерозиготный полиморфизм G1846A (замена гуанина на аденин в позиции 1846), полиморфизм C100T (замена цитозина на тимин в позиции 100) был обнаружен у 1 пациентки в гомозиготном (Т/Т) и у 1 – в гетерозиготном (С/Т) варианте.

В зависимости от наличия/отсутствия указанных полиморфизмов пациентки были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 32 пациентки без

полиморфизмов («дикий» тип), 2-ю – 15 пациенток с полиморфизмами гена CYP2D6.

Между группами пациенток не было выявлено различий в антропометрических данных, видах и продолжительности оперативных вмешательств (табл. 1).

Интенсивность послеоперационного болевого синдрома была умеренной, в целом находясь в допустимых пределах [11]. Однако при оценке интенсивности боли в покое были выявлены значимые отличия между группами: она была выше у пациенток с полиморфизмами гена CYP2D6 как вечером в день операции, так и на следующее утро (рис. 1).

Схожая картина наблюдалась и при оценке интенсивности болевых ощущений при активизации пациенток (рис. 2), хотя здесь различия как математически, так и статистически были менее существенны.

Между группами не было выявлено статистически значимых различий в частоте и выраженности побочных эффектов наркотических анальгетиков. Уровень седации по RASS у большинства пациенток

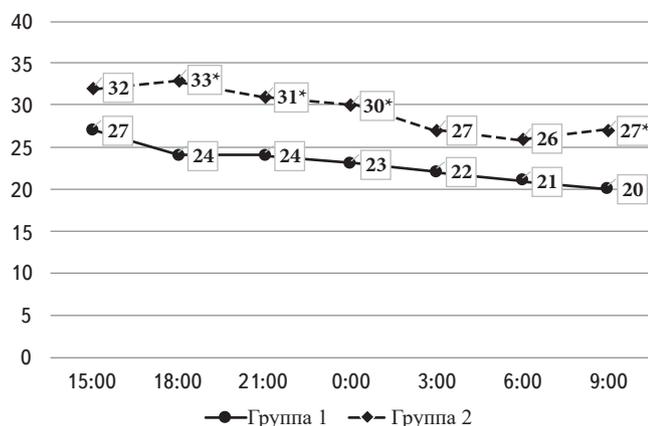


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в покое (ВАШ, мм)  
\* – p < 0,05 по сравнению с 1-й группой (U-критерий Манна–Уитни)

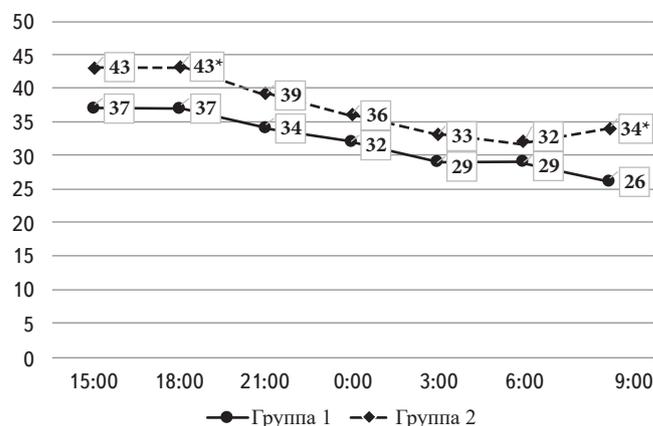


Рис. 2. Динамика интенсивности боли при активизации (ВАШ, мм)  
\* – p < 0,05 по сравнению с 1-й группой (U-критерий Манна–Уитни)

Таблица 2. Показатели вариабельности сердечного ритма

Показатель	18:00 накануне операции			18:00 в день операции		
	1-я	2-я	p (1 – 2)	1-я	2-я	p (1 – 2)
Мо, мс	780 (670;840)	750 (640; 800)	0,327	720 (650; 750)	640 (600; 680)	0,034
АМо, %	48 (38; 58)	48 (42; 56)	0,878	45 (41; 55)	54 (52,5; 64,7)	0,025
DX, мс	160 (140; 180)	174 (140; 210)	0,241	198 (157; 250)	161 (120; 200)	0,052
ИН, ед.	193 (146; 277)	176 (150; 258)	0,843	168 (129; 259)	255 (210; 451)	0,016

находился на уровне от -1 до 0; послеоперационная тошнота отмечена у 39% пациенток 1-й группы и у 27% – 2-й, рвота – соответственно у 18 и 7%, значимость различий не достигла критического уровня.

При оценке показателей вариабельности сердечного ритма исходных различий между группами зафиксировано не было (табл. 2).

Однако в послеоперационном периоде у пациенток 2-й группы отмечены значимо более низкие значения моды и более высокие – амплитуды моды и индекса напряжения, что может свидетельствовать о более выраженной симпатикотонии, возможно, на фоне недостаточно адекватной анальгезии.

Распространенность полиморфизмов гена CYP2D6 в исследованной выборке пациенток соотносится с литературными данными [8]. Замедление биотрансформации трамадола со снижением плазменной концентрации его активного метаболита – О-десметилтрамадола – у лиц с генетическими полиморфизмами гена CYP2D6 также достаточно хорошо установлено. Однако клиническая значимость этого феномена с точки зрения адекватности послеоперационной анальгезии практически не изучена [9, 10], несмотря на достаточно широкое применение и длительную историю использования препарата. Наше исследование демонстрирует, что эффективность обезболивания на основе трамадола зависит от генетических особенностей пациента, что может учитываться при разработке индивидуализированных схем послеоперационного обезболивания.

## Заключение

Особенности генотипа пациента, влияющие на фармакокинетику наркотических анальгетиков, могут определять эффективность их применения. В частности, наличие полиморфизмов C100T и G1846A гена CYP2D6, изофермента цитохрома P-450, участвующего в биотрансформации трамадола, снижает эффективность послеоперационной анальгезии при эндоскопических операциях

в гинекологии. Частота встречаемости указанных полиморфизмов может достигать 30%, что делает актуальным их определение с целью оптимизации обезболивания у конкретного пациента.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gerbershagen H.J., Aduckathil S., vanWijck A.J.M. et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013; 118(4): 934–44.
2. Allvin R., Rawal N., Johanson E., Bäckström R. Open versus laparoscopic surgery: does the surgical technique influence pain outcome? Results from an international registry. *Pain res. treat.* 2016; 2016: 4087325. Published online 2016 March 22. doi: 10.1155/2016/4087325
3. Nielsen C.S., Staud R., Price D.D. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *J Pain*. 2009; 10: 231–37.
4. Потапов А.А., Бояркина А.В. Полиморфизм генов мю1-опиоидного рецептора и катехол-о-метилтрансферазы влияет на предоперационное психологическое состояние пациентов и эффективность послеоперационной анальгезии наркотическими анальгетиками. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 3: 48–51.
5. Женило В.М., Махарин О.А. Влияние полиморфизма гена OPRM1 118A/G на перцепцию боли и фармакодинамику наркотических анальгетиков. *Общая реаниматология*. 2014; 1: 66–75.
6. Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В. и др. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. *Terra Medica*. 2011; 1: 4–9.
7. Хохлов А.А., Лилеева А.Г., Рыбачкова Ю.В. и др. Значение определения полиморфизмов генов, отвечающих за активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью для оптимизации стандартов лечения больных артериальной гипертензией. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2012; 4: 41–4.
8. Leppert W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology*. 2011; 87: 274–85.

9. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8(3): 371–82.

10. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and Opioid Analgesics: Clinical Implications. *Int J Genomics.* 2015; 2015: 368979. doi: 10.1155/2015/368979

11. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2015; 9(2): 29–39.

## REFERENCES

1. Gerbershagen H.J., Aduckathil S., van Wijck A.J.M. et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology.* 2013; 118(4): 934–44.
2. Allvin R., Rawal N., Johanson E., Bäckström R. Open versus laparoscopic surgery: does the surgical technique influence pain outcome? Results from an international registry. *Pain res. treat.* 2016; 2016: 4087325. Published online 2016 March 22. doi: 10.1155/2016/4087325
3. Nielsen C.S., Staud R., Price D.D. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *J Pain.* 2009; 10: 231–37.
4. Potapov A.L., Boyarkina A.V.  $\mu$ -opioid receptor and catechol-o-methyltransferase genes polymorphism effects on perioperative psychological condition of the patients and the effectiveness of postoperative analgesia with opioids. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2015; 3: 48–51. (in Russian).
5. Zhenilo V.M., Makharin O.A. The influence of gene polymorphism OPRM1 118A/G on the perception of pain and pharmacodynamics of narcotic analgesics. *Obshchaya reanimatologiya.* 2014; 1: 66–75. (in Russian).
6. Sychev D.A., Muslimova O.V., Gavrisyuk E.V., et al. Pharmacogenetic technologies of personalized medicine: value for drug therapy optimization. *Terra Medica.* 2011; 1: 4–9. (in Russian).
7. Khokhlov A.L., Lileeva A.G., Rybachkova Yu.V. et al. The meaning of polymorphism definition in genes responsible for angiotensin converting enzyme activity in patients with arterial hypertension and chronic heart failure for the optimization of standards of treatment of arterial hypertension. *Problemy standartizatsii v zdravookhranении.* 2012; 4: 41–4. (in Russian).
8. Leppert W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology.* 2011; 87: 274–85.
9. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8(3): 371–82.
10. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and Opioid Analgesics: Clinical Implications. *Int J Genomics.* 2015; 2015: 368979. doi: 10.1155/2015/368979
11. Овечкин А.М. Postoperative pain: the state of problem and current trends in postoperative analgesia. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli.* 2015; 9(2): 29–39. (in Russian).

Поступила 20.06.16  
Принята к печати 15.07.16