

Соколов Д.А.¹, Любошевский П.А.^{1,2}, Ганерт А.Н.^{1,2}

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ЦИТОХРОМА P-450 НА ОСНОВНОЙ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРАМАДОЛА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Ярославль, Россия;

²ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр», 150042, Ярославль, Россия

Одним из подходов к повышению эффективности и безопасности послеоперационного обезбоживания может быть его индивидуализация. Целью исследования явилась оценка эффективности анальгезии на основе трамадола в зависимости от полиморфизмов гена CYP2D6, изофермента цитохрома P-450, участвующего в биотрансформации препарата в активный метаболит. **Результаты.** Исследовано 96 пациенток при плановых эндоскопических операциях в гинекологии. Проводилось выявление полиморфизмов G1846A и C100T, снижающих активность изофермента CYP2D6, оценивалась интенсивность послеоперационной боли, состояние вегетативной нервной системы методом кардиоинтервалографии и системы гемостаза методом ротационной тромбоэластометрии. Полиморфизмы были выявлены у 29 (30,2%) пациенток, объединенных в 1-ую группу. 2-ую группу составили 67 пациенток без полиморфизмов гена. У пациенток-носительниц полиморфизмов отмечена более высокая интенсивность болевого синдрома; частота послеоперационной тошноты и рвоты, напротив, была значимо ниже. По данным кардиоинтервалографии у пациенток 1-й группы после операции наблюдалась симпатикотония, в то время, как у пациенток 2-й группы показатели значимо не изменялись по сравнению с исходными. Показатели гемостаза у пациенток 2-й группы характеризовались умеренной гиперкоагуляцией (сокращение времени свертывания и времени формирования сгустка), тогда как в первой группе, напротив, отмечена относительная гипокоагуляция (уменьшение угла α , и показателей плотности сгустка).

Заключение. У пациенток-носительниц полиморфизмов G1846A и C100T гена CYP2D6 снижена эффективность послеоперационного обезбоживания на основе трамадола. У них отмечается меньшая частота послеоперационной тошноты и рвоты, а также умеренная гипокоагуляция. Вероятно, эти феномены связаны с изменением соотношения между препаратом и его активным метаболитом – O-десметилтрамадолом.

Ключевые слова: послеоперационная анальгезия, трамадол, цитохром P-450, генетический полиморфизм.

Для цитирования: Соколов Д.А., Любошевский П.А., Ганерт А.Н. Влияние полиморфизмов гена цитохрома p-450 на основной и побочные эффекты трамадола в послеоперационном периоде. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2017; 11 (4): 240–246. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-4-240-246>.

Для корреспонденции: Любошевский Павел Александрович, д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Ярославль. E-mail: pal_ysma@mail.ru.

Sokolov D.A.¹, Lyuboshevskiy P.A.^{1,2}, Ganert A.N.^{1,2}

INFLUENCE OF CYTOCHROME P-450 GENETIC POLYMORPHISMS ON THE MAIN AND SIDE EFFECTS OF TRAMADOL IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

¹Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 150000, Yaroslavl, Russia;

²Regional perinatal center, 150042, Yaroslavl, Russia

One of the approaches to increasing the effectiveness and safety of postoperative analgesia can be its personification. **The goal** of the study was to evaluate the efficacy of tramadol analgesia depending on the polymorphisms of the CYP2D6 gene, the cytochrome P-450 isoenzyme, involved in drug biotransformation into the active metabolite. 96 patients with elective endoscopic gynecology procedures were examined. Polymorphisms G1846A and C100T, which reduce the activity of the isoenzyme CYP2D6, were detected, and the intensity of postoperative pain, the autonomic nervous system state by cardiointervalography and hemostasis using rotational thromboelastometry were evaluated. Polymorphisms were detected in 29 (30.2%) patients, united in the 1-st group. The second group consisted of 67 patients without gene polymorphisms. Patients with polymorphisms have a higher pain scores; the frequency of postoperative nausea and vomiting, on the contrary, was significantly lower. According to cardiointervalography, sympathicotonia was observed in Group 1 patients after surgery, while in Group 2 patients the indices did not change significantly compared to baseline. The parameters of hemostasis in patients of the 2nd group were characterized by moderate hypercoagulability (shortening of clotting time and clot formation time), whereas in the firsts group, relative hypocoagulation (decrease in α angle, and clot firmness) was noted.

Conclusion. In female carriers of G1846A and C100T polymorphisms of the CYP2D6 gene, the effectiveness of post-operative analgesia based on tramadol is reduced. They have a lower incidence of postoperative nausea and vomiting, and moderate hypocoagulation. Probably, these phenomena are associated with a change in the ratio between the drug and its active metabolite – O-desmethyiltramadol.

Key words: postoperative analgesia, tramadol, cytochrome P-450, genetic polymorphisms

For citation: Sokolov D.A., Lyuboshevskiy P.A., Ganert A.N. Influence of cytochrome p-450 genetic polymorphisms on the main and side effects of tramadol in the postoperative period. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)*. 2017; 11 (4): 240–246 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-4-240-246>

For correspondence: Pavel A. Lyuboshevskiy, MD, PhD, DM, the head of the department of anesthesiology and resuscitation, Yaroslavl State Medical University, 150000, Yaroslavl, Russia. E-mail: pal_ysma@mail.ru.

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 27 October 2017
Accepted 11 November 2017

Несмотря на совершенствование методик анальгезии, появление новых препаратов для купирования болевого синдрома проблема послеоперационного обезболивания по-прежнему остается далекой от разрешения [1, 2].

Одним из преимуществ эндоскопических вмешательств считается меньшая выраженность болевого синдрома. Однако существуют работы, свидетельствующие о том, что лапароскопические операции по интенсивности послеоперационной боли могут быть сопоставимы с вмешательствами, выполненными из лапаротомного доступа [3]. Развитие техники сделало возможным лапароскопическое выполнение существенных по объему и продолжительности операций, таких как консервативная миомэктомия и гистерэктомия. Отношение к таким вмешательствам, как к малотравматичным, в практике часто приводит к недооценке интенсивности послеоперационного болевого синдрома и недостаточной адекватности анальгезии.

Единственный используемый в клинической практике метод дифференцированного выбора схемы послеоперационной анальгезии основан на ранжировании хирургических вмешательств по степени их травматичности. Однако есть исследования, которые показывают, что интенсивность боли может быть сопоставимой при совершенно разных по травматичности операциях. В частности, гинекологические операции, традиционно относимые к вмешательствам средней или низкой травматичности, могут сопровождаться весьма интенсивным болевым синдромом [4]. Предпринимаются попытки прогнозирования интенсивности послеоперационной боли на основе оценки толерантности пациента к болевым раздражителям (механическая, электрическая стимуляция), однако результаты таких исследований остаются разноречивыми и не находят широкого применения в практике [5].

В связи с этим актуален поиск новых методов прогнозирования интенсивности послеоперационной боли [6]. Одним из способов решения данной проблемы может являться использование фармакогенетического подхода.

Относительно недавно было продемонстрировано, что чувствительность к наркотическим

анальгетикам может быть снижена у пациентов с наличием полиморфизмов генов мю-опиоидного рецептора и катехол-О-метилтрансферазы [7, 8, 9]. 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 алгоритмы применения нестероидных противовоспалительных средств, гипотензивных препаратов, антикоагулянтов, статинов, учитывающие генетически обусловленные особенности элиминации препаратов [10, 11].

В практике анестезиолога одним из препаратов, в биотрансформации которого участвует изофермент цитохрома P-450, CYP2D6, является трамадол. Трамадол – анальгетик, который, помимо действия на мю-опиоидные рецепторы, обладает серотонин- и адренергическим, противовоспалительным, местно-анестезирующим эффектами, а также является антагонистом NMDA-рецепторов [12]. В реакции I фазы биотрансформации с участием CYP2D6 происходит деметилирование трамадола, основным метаболитом является О-десметилтрамадол. Последний обладает существенно более высоким аффинитетом к мю-опиоидным рецепторам, однако практически лишен всех прочих эффектов трамадола [13, 14].

По данным литературы, при наличии у пациента полиморфизмов гена CYP2D6, из которых наиболее распространены замены G1846A и C100T, биотрансформация трамадола замедляется, в результате чего плазменная концентрация О-десметилтрамадола снижается [15]. Теоретически у носителей этих полиморфизмов можно ожидать снижения анальгетического действия препарата, однако результаты клинических исследований эффективности послеоперационной анальгезии трамаделом в зависимости от аллельных вариантов гена CYP2D6 весьма немногочисленны и разноречивы.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности 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

Проведенное исследование носило характер проспективного наблюдательного. Оно было одобрено комитетом по этике Ярославского государственного медицинского университета; все пациентки перед включением в исследование подписывали информированное добровольное согласие.

Критериями включения были наличие показаний к плановой операции в объеме эндоскопической гистерэктомии или миомэктомии, возраст пациентки 18–65 лет, индекс массы тела 18,5–35 кг/м², отсутствие значимой сопутствующей патологии. Критерии исключения из исследования: отказ от участия, наличие острой или декомпенсированной хронической сопутствующей патологии, а также любой патологии со стороны эндокринной системы и системы гемостаза, наличие в анамнезе алкогольной, наркотической зависимости, постоянный прием каких-либо лекарственных средств, языковой барьер.

Был проведен анализ течения ближайшего послеоперационного периода у 96 пациенток, которым в плановом порядке выполнялись операции по поводу миомы матки: гистерэктомия (34) или консервативная миомэктомия (62). Возраст пациенток составил 40 (34; 45) лет, рост – 164 (162; 168) см, масса тела – 64 (57; 70) кг, продолжительность оперативных вмешательств составила 180 (150; 235) минут. Пациентки, которым выполнялась консервативная миомэктомия, были моложе, имели меньший индекс массы тела, а сама операция сопровождалась несколько большей по объему кровопотерей, однако математически различия по данным показателям были несущественными.

Методика анестезии и послеоперационного обезболивания была одинаковой у всех пациенток и состояла в следующем. Премедикация на операционном столе включала в себя внутривенное введение атропина в дозе 10 мкг/кг, тримеперидина 0,3 мг/кг и диазепама 0,15 мг/кг; индукция проводилась пропофолом в дозе 2 мг/кг, миорелаксация – рокурониумом 0,5 мг/кг; выполнялась интубация трахеи, проводилась искусственная вентиляция легких, анестезия поддерживалась севофлюраном по методике низкочеточной анестезии и болюсными введениями фентанила и рокурония. После окончания анестезии пациентки переводились для наблюдения в отделение анестезиологии и реанимации. В течение первых суток схема послеоперационного обезболивания включала в себя внутримышечные инъекции трамадола по 100 мг каждые 6 часов и кеторолака по 30 мг каждые 8 часов.

Выделение материала для генетического типирования проводилось из образцов цельной крови. Использовалась методика полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью детектирующего амплификатора DTLite (ДНК-технология,

Россия) и наборов реагентов для определения полиморфизма G1846A и полиморфизма C100T гена CYP2D6 (Синтол, Россия).

В послеоперационном периоде проводился стандартный мониторинг показателей гемодинамики (частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление) и пульсоксиметрии. Каждые 3 часа 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 часов накануне оперативного вмешательства и в день операции.

При поступлении пациентки в операционную и в 18 часов вечера в день операции выполнялось исследование гемостаза методом ротационной тромбоэластометрии (тест NATEM – без дополнительных реактивов). На момент забора крови для исследования медикаментозная тромбопрофилактика ещё не начиналась.

Полученные результаты подвергались статистической обработке пакетами программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp, США) и Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США); вычислялось медиана (Me) и интерквартильный размах (LQ; UQ), для сравнения групп использовались методы непараметрической статистики: для количественных признаков – критерий Вилкоксона и 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 полиморфизмов гена CYP2D6 гетерозиготный полиморфизм G1846A (замена гуанина на аденин в позиции 1846) был обнаружен у 26 пациенток. По литературным данным, у носителей данного полиморфизма в гомозиготном варианте активность изофермента CYP2D6 полностью отсутствует, в гетерозиготном – снижается. Полиморфизм C100T гена CYP2D6 (замена цитозина на тимин в позиции 100), снижающий активность изофермента, был обнаружен у 1 пациентки в гомозиготном (Т / Т) и у 2 – в гетерозиготном (С / Т) варианте (рисунок 1).

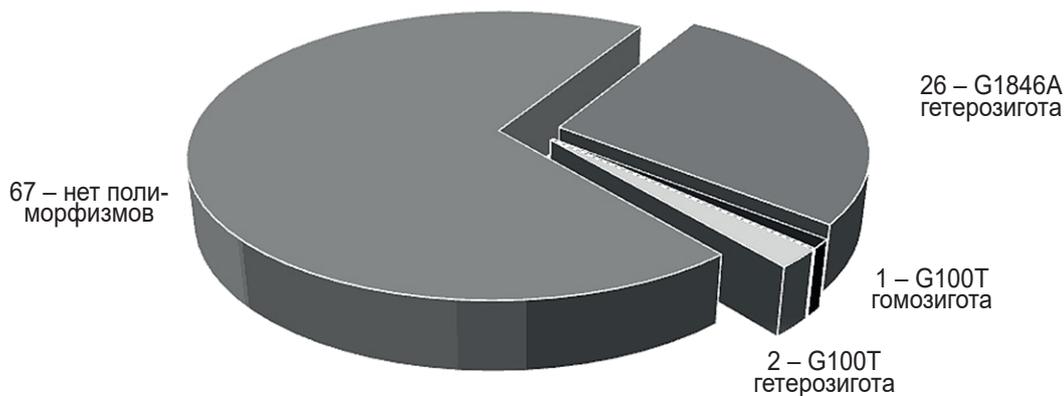


Рис. 1. Результаты генетического типирования

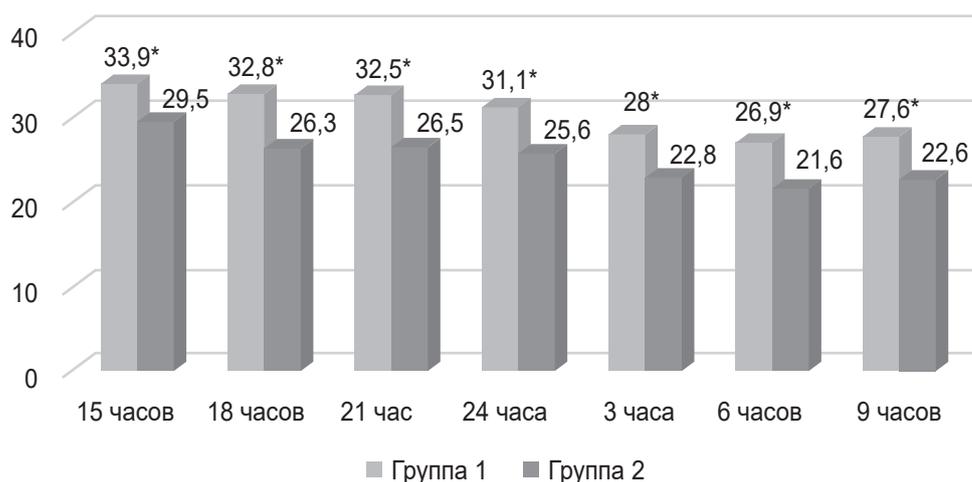


Рис. 2. Интенсивность болевого синдрома в покое, мм ВАШ: * – $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни)

Таблица 1. Характеристики пациенток в исследуемых группах (ME (LQ; UQ))

Характеристика	Группа 1 (n = 29)	Группа 2 (n = 67)	p
Возраст, лет	42 (36; 45)	40 (33; 45)	0,47*
Масса тела, кг	67 (55; 82)	64 (58; 74)	0,54*
Рост, см	164 (163; 170)	165 (160; 170)	0,52*
Индекс массы тела, кг/м ²	23,7 (20,2; 29,4)	23,8 (21,6; 27,1)	0,99*
Класс по ASA (I / II)	21 / 8	46 / 21	0,45**
Вид операции (гистерэктомия / миомэктомия)	10 / 19	24 / 43	0,55**
Длительность операции, мин.	177,5 (125; 205)	180 (150; 240)	0,22*
Объем кровопотери, мл	200 (100; 250)	200 (100; 250)	0,65*

* – использован U-критерий Манна-Уитни; ** – использован точный критерий Фишера

Таким образом, у 29 пациенток (носительниц полиморфизмов) имелись основания ожидать снижения скорости биотрансформации трамадола; они были объединены в 1-ю группу. 67 пациенток, у которых полиморфизмов обнаружено не было (так называемый, «дикий» тип), составили 2-ю группу.

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

Интенсивность послеоперационного болевого синдрома в целом была умеренной. Однако при оценке интенсивности боли в покое были выявлены значимые различия между группами: она была выше у пациенток с полиморфизмами гена CYP2D6 как в день операции, так и на следующее утро (рисунки 2).

Аналогичная картина наблюдалась и при оценке интенсивности болевых ощущений при

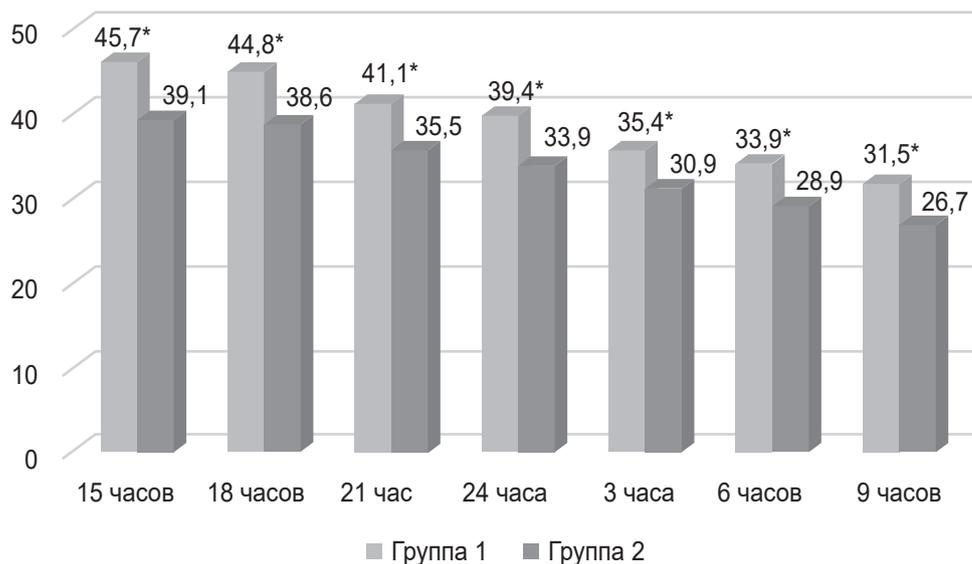


Рис. 3. Интенсивность болевого синдрома при активизации, мм ВАШ;
* – $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни)

Табл. 2. Показатели кардиоинтервалографии (ME (LQ; UQ))

Показатель	До операции			После операции		
	Группа 1 (n = 29)	Группа 2 (n = 67)	p^{**} (1–2)	Группа 1 (n = 29)	Группа 2 (n = 67)	p (1–2)
Mo, мс	750 (690; 800)	730 (670; 815)	0,99	675 (625; 725)*	700 (625; 763)	0,054
AMo, %	48 (44; 55)	49 (43,5; 56,5)	0,57	57,3 (52,5; 62)*	50,5 (41; 61)	0,034
DX, мс	162 (148; 194)	174 (156; 193)	0,38	170 (136; 187)	190 (152; 220)	0,027
ИН, ед.	191 (171; 233)	190 (166; 242)	0,94	263 (200; 333)*	177 (136; 263)	<0,001

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением (критерий Вилкоксона); ** – для межгрупповых сравнений использован U-критерий Манна – Уитни

активизации пациенток (поворотах на бок, кашле, глубоком дыхании) (рисунок 3).

При оценке послеоперационной тошноты и рвоты были получены следующие результаты. Послеоперационная тошнота отмечена только у 6 (20,7%) пациенток первой группы и у 29 (43,3%) пациенток второй группы (точный критерий Фишера = 0,028). Рвота в послеоперационном периоде наблюдалась у 2 (6,9%) пациенток в 1-й группе, в то время как во 2-й группе – у 14 (20,9%) (точный критерий Фишера = 0,077).

При оценке исходных (в 18:00 накануне операции) показателей кардиоинтервалографии различий между группами зафиксировано не было (таблица 2).

После операции (также в 18:00) отмечались значимые изменения показателей только у пациенток 1-й группы. У них было отмечено значимое уменьшение показателя моды и увеличение амплитуды моды; в результате индекс напряжения

существенно увеличивался. У пациенток 2-й группы послеоперационные показатели кардиоинтервалографии были соизмеримы с исходными. Полученные данные свидетельствуют о развитии у пациенток 1-й группы симпатикотонии, по всей видимости, связанной с недостаточной адекватностью анальгезии.

Показатели ротационной тромбоэластометрии перед операцией находились в пределах нормы и значимо не отличались между группами (таблица 3).

В послеоперационном периоде у пациенток 2-й группы по сравнению с исходными значениями отмечено некоторое сокращение временных параметров (времени свертывания и времени формирования сгустка), что сопровождалось незначительным усилением лизиса сгустка. Данные изменения представляют собой типичную реакцию системы гемостаза на хирургическое вмешательство и могут рассматриваться как компонент хирургического стресс-ответа [16].

Табл. 3. Показатели ротационной тромбэластометрии (ME (LQ; UQ))

Показатель	До операции			После операции		
	Группа 1 (n = 29)	Группа 2 (n = 67)	p** (1–2)	Группа 1 (n = 29)	Группа 2 (n = 67)	p (1–2)
CT, с	628 (578; 765)	661 (599; 776)	0,39	612 (583; 712)	633 (548; 714)*	0,35
CFT, с	220 (194; 268)	222 (196; 272)	0,81	213 (198; 251)	201 (160; 239)*	0,071
α, град.	61 (51;65)	55,5 (50; 64,5)	0,42	54 (48; 57)*	56 (51; 64)	0,052
A10, мм	49 (41; 53)	44 (40,5; 52)	0,63	44 (39; 46)*	46,5 (41; 51)	0,047
A20, мм	58 (50; 61)	53,5 (49; 61,5)	0,59	54 (48; 56)	56 (51,5; 60)	0,037
MCF, мм	60 (54; 64)	56 (51,5; 64)	0,42	56 (50; 59)*	58,5 (53; 62,5)	0,023
ML, %	5 (4; 6)	5 (4; 6)	0,64	5 (5; 6)*	5 (5; 6)*	0,38

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением (критерий Вилкоксона);** – для межгрупповых сравнений использован U-критерий Манна – Уитни

У пациенток же 1-й группы наблюдалось значимое по сравнению с исходным уровнем уменьшение угла α , а также снижение плотности сгустка на 10-й минуте исследования и его максимальной плотности. В определенной степени такие изменения явились для нас неожиданностью; в данной группе на фоне менее адекватного обезболевания и симпатикотонии мы ожидали увидеть сдвиги гиперкоагуляционного характера.

По всей видимости, объяснить полученные результаты можно следующим образом. Способность трамадола вызывать состояние умеренной гипокоагуляции *in vitro* известна [17]. Подобным влиянием на гемостаз обладают и другие ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, что связано с их антитромбоцитарным эффектом [18]. Вероятно, гипокоагуляционные сдвиги, отмеченные у пациенток 1-й группы, являются прямым результатом действия трамадола, которое становится более заметным на фоне замедления биотрансформации с относительным повышением плазменной концентрации препарата. Можно предположить, что данный эффект опосредован через серотониновые и адренорецепторы тромбоцитов.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что распространенность полиморфизмов гена CYP2D6, снижающих активность изофермента, достаточно высока, что соотносится с литературными данными [13]. При наличии данных полиморфизмов анальгетический эффект трамадола снижается, что, вероятно, связано с замедлением его биотрансформации в активный метаболит. Недостаточно эффективное послеоперационное обезбоживание сопровождается симпатикотонией. При назначении трамадола пациенткам с полиморфизмами G1846A и C100T гена CYP2D6 отмечается тенденция к гипокоагуляции, что, вероятно, также связано с замедлением биотрансформации

препарата, усиливающим его серотонин- и адренергическое действие на тромбоциты.

Заключение

Эффективность наркотических анальгетиков может зависеть от особенностей генотипа пациента, влияющих на их фармакокинетику. В частности, наличие полиморфизмов G1846A и C100T гена CYP2D6, изофермента цитохрома P-450, участвующего в биотрансформации трамадола, снижает эффективность послеоперационной анальгезии при эндоскопических операциях в гинекологии. Наличие указанных полиморфизмов, изменяя соотношение между трамадолом и его активным метаболитом, может оказывать влияние и на спектр побочных эффектов препарата: уменьшается частота послеоперационной тошноты и рвоты, создается умеренная гипокоагуляция.

Частота встречаемости исследованных полиморфизмов может достигать 30%, что делает актуальным их определение с целью оптимизации обезбоживания у конкретного пациента.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овечкин А.М., Политов М.Е. Послеоперационное обезбоживание с точки зрения доказательной медицины. *Вестник интенсивной терапии*. 2016; 2: 51–60.
2. Овечкин А.М., Политов М.Е. Послеоперационное обезбоживание с точки зрения доказательной медицины. *Вестник интенсивной терапии*. 2016; 2: 51–60.
3. 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 research and treatment*, vol. 2016, Article ID 4087325, 5 pages, 2016. doi:10.1155/2016/4087325.

4. 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.
5. Buhagiar L., Cassar O.A., Brincat M.P., et al. Predictors of post-caesarean section pain and analgesic consumption. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2011; 27 (2): 185–91.
6. Nielsen C.S., Staud R., Price D.D. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *Journal of pain*. 2009; 10: 231–7.
7. 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.
8. Потапов А.А., Бояркина А.В. Полиморфизм генов μ -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.
9. Спасова А.П., Барышева О.Ю., Тихова Г.П. Полиморфизм гена катехол-О-метилтрансферазы и боль. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2017; 1: 6–12.
10. 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.
11. Махарин О.А., Женило В.М. Влияние полиморфизма μ -опиоидного рецептора OPRM1 A118G на потребность в наркотических анальгетиках в ранний послеоперационный период (метаанализ). *Вестник интенсивной терапии*. 2017; 3: 48–52.
12. de Oliveira Junior J.O., de Freitas M.F., Bullara de Andrade C., et al. Local analgesic effect of tramadol is mediated by opioid receptors in late postoperative pain after plantar incision in rats. *Journal of pain research*. 2016; 17 (9): 797–802.
13. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2012; 8(3): 371–82.
14. Srinivas N.R. Differential consequences of tramadol in overdosing: dilemma of a polymorphic cytochrome P450 2D6-mediated substrate. *Journal of pain and palliative care pharmacotherapy*. 2015; 29 (3): 272–5.
15. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and Opioid Analgesics: Clinical Implications. *International journal of genomics*, vol. 2015, Article ID 368979, 8 pages, 2015. doi:10.1155/2015/368979.
16. Любошевский П.А., Овечкин А.М. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014; 8 (4): 5–21.
17. Bilir A. Does tramadol affect coagulation status of patients with malignancy? *Indian journal of pharmacology*. 2014; 46: 413–5.
18. Hallböck I., Hägg S., Eriksson A.C., Whiss P.A. In vitro effects of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors on human platelet adhesion and coagulation. *Pharmacological reports*. 2012; 64 (4): 979–83.
- of view on postoperative analgesia. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2016; 2: 51–60. (in Russian)
3. 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 research and treatment*, vol. 2016, Article ID 4087325, 5 pages, 2016. doi:10.1155/2016/4087325.
4. 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.
5. Buhagiar L., Cassar O.A., Brincat M.P., et al. Predictors of post-caesarean section pain and analgesic consumption. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2011; 27(2): 185–91.
6. Nielsen C.S., Staud R., Price D.D. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *Journal of pain*. 2009; 10: 231–7.
7. 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)
8. Potapov A.L., Boyarkina A.V. μ -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)
9. Spasova A.P., Barysheva O.Y., Tikhova G.P. The polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and pain. *Regionalnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2017; 11(1): 6–12. (In Russian)
10. Sychev D.A., Muslimova O.V., Gavriisyuk E.V., et al. Pharmacogenetic technologies of personalized medicine: value for drug therapy optimization. *Terra Medica*. 2011; 1: 4–9. (in Russian)
11. Makharin O.A., Genilo V.M. The influence of polymorphism of the μ -opioid receptor OPRM1 A118G on the doses of narcotic analgesics in the early postoperative period (meta-analysis). *Vestnik intensivnoj terapii*. 2017; 3: 48–52. (in Russian)
12. de Oliveira Junior J.O., de Freitas M.F., Bullara de Andrade C., et al. Local analgesic effect of tramadol is mediated by opioid receptors in late postoperative pain after plantar incision in rats. *Journal of pain research*. 2016; 17 (9): 797–802.
13. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2012; 8(3): 371–82.
14. Srinivas N.R. Differential consequences of tramadol in overdosing: dilemma of a polymorphic cytochrome P450 2D6-mediated substrate. *Journal of pain and palliative care pharmacotherapy*. 2015; 29 (3): 272–5.
15. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and Opioid Analgesics: Clinical Implications. *International journal of genomics*, vol. 2015, Article ID 368979, 8 pages, 2015. doi:10.1155/2015/368979.
16. Lyuboshevskiy P.A., Ovechkin A.M. Possibilities for assessment and correction of stress response in major surgery. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2014; 8 (4): 5–21. (In Russian)
17. Bilir A. Does tramadol affect coagulation status of patients with malignancy? *Indian journal of pharmacology*. 2014; 46: 413–5.
18. Hallböck I., Hägg S., Eriksson A.C., Whiss P.A. In vitro effects of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors on human platelet adhesion and coagulation. *Pharmacological reports*. 2012; 64 (4): 979–83.

REFERENCES

1. Ovechkin A.M., Politov M.E. Postoperative analgesia from the point of view of evidence-based medicine. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2016; 2: 51–60. (in Russian)
2. Ovechkin A.M., Politov M.E. Evidence-based medicine point

Поступила 27.10.17
Принята к печати 11.11.17