

Влияние полиморфизмов генов *CYP2D6* и *CYP2C9* на клиническую эффективность трамадола и кеторолака при использовании протокола ускоренного восстановления у пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом, перенесших холецистэктомию

А.А. Мурадян^{1,2*}, Д.А. Благовестнов^{1,2}, Д.А. Сычев¹, П.А. Ярцев^{1,2}, М.Л. Рогаль¹, Л.Н. Керимова^{1,2}, В.Т. Корошвили¹, И.А. Епифанова^{1,2}

Кафедра неотложной и общей хирургии

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» МЗ РФ

Российская Федерация, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухареvская пл., д. 3

* Контактная информация: Мурадян Андраник Александрович, аспирант кафедры неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Email: andranik_muradian@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одним из ключевых компонентов всех протоколов ускоренного восстановления (ПУВ), помимо минимизации операционного доступа, является адекватная послеоперационная аналгезия. Несмотря на это применяемые комбинации послеоперационного обезболивания не лишены недостатков, таких как недостаточно эффективная послеоперационная аналгезия и наличие побочных эффектов от используемых препаратов. Применение фармакогенетического подхода к обезболиванию с целью ее персонализации может повысить эффективность и безопасность применения анальгетиков. В частности, наличие неактивного аллеля *CYP2D6**4, при котором снижено преобразование трамадола в его активный метаболит, способствует недостаточной эффективности препарата. Что касается нестероидных противовоспалительных препаратов, наличие полиморфизмов *CYP2C9**2/*3 приводит к снижению метаболизма лекарств и более длительному периоду полувыведения, вследствие чего может усилиться клинический эффект и повыситься риск нежелательных реакций. Таким образом генотипирование пациентов с определением наличия конкретных генетических полиморфизмов может рационализировать послеоперационную аналгезию.

ЦЕЛЬ

Оценка возможной ассоциации полиморфизмов генов *CYP2D6* и *CYP2C9* с клинической эффективностью трамадола и кеторолака в отношении послеоперационной боли.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В этом обсервационном клиническом исследовании принимали участие 107 пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом, которым выполняли видеолaparоскопическую холецистэктомию и проводили периоперационное лечение согласно оптимизированному ПУВ. Всем пациентам осуществлялся забор цельной крови с последующим генотипированием методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Обезболивающая эффективность оценивалась при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и опросника боли Мак-Гилла.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У носителей *CYP2D6**4 болевой синдром был выше, чем у носителей дикого типа, по данным ВАШ и болевой опросника Мак-Гилла во все исследуемые промежутки. У носителей *CYP2C9**2 болевой синдром был ниже, чем у носителей дикого типа во все исследуемые промежутки. У носителей *CYP2C9**3 болевой синдром был ниже только через 2 и 6 часов, а также по данным оценочной шкалы боли Мак-Гилла.

ВЫВОДЫ

1. Наличие полиморфного маркера *CYP2D6**4 может снизить эффективность послеоперационного обезболивания трамадолом по сравнению с диким типом. 2. Наличие полиморфного маркера *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 может повысить эффективность обезболивания кеторолаком по сравнению с диким типом.

Ключевые слова:

трамадол, кеторолак, видеолaparоскопическая холецистэктомия, *CYP2D6*, *CYP2C9*, *Cytochrome P 450*, фармакогенетика, ERAS

Ссылка для цитирования

Мурадян А.А., Благовестнов Д.А., Сычев Д.А., Ярцев П.А., Рогаль М.Л., Керимова Л.Н. и др. Влияние полиморфизмов генов *CYP2D6* и *CYP2C9* на клиническую эффективность трамадола и кеторолака при использовании протокола ускоренного восстановления у пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом, перенесших холецистэктомию. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(3):391–399. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-391-399>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование Исследование по генотипированию было поддержано государственным грантом президента Российской Федерации: НШ-2698.2020.7
 Благодарности. Застрожин Михаил Сергеевич – выносим благодарность за помощь в статистической обработке результатов.
 Копалиани Давид Мамукаевич – выносим благодарность за помощь в сборе части материалов, помощь в анкетировании.

ВАШ — визуальная аналоговая шкала
 ВЛХЭ — видеолапароскопическая холецистэктомия
 ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение
 НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
 ПУВ — протокол ускоренного восстановления
 ПЦР — полимеразная цепная реакция

ASA — American Society of Anesthesiologists
 ERAS — Early Rehabilitation After Surgery, ранняя реабилитация после операции
 FTS — Fast-Track Surgery, ускоренное восстановление после хирургических операций

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых факторов всей концепции ускоренного восстановления является адекватное послеоперационное обезболивание больных [1, 2], которое способствует снижению послеоперационного хирургического стресса, укорочению сроков госпитализации и повышению эффективности лечения [3]. В расцвет персонализированной медицины, увеличения междисциплинарного взаимодействия ученые — генетики активно заинтересовались вопросом о влиянии генотипа на эффективность и безопасность препаратов, применяемых в клинической практике. В частности выяснилось, что эффективность обезболивающих препаратов, а также риск развития нежелательных реакций тесно связаны с генетическими особенностями пациента [4, 5]. Гены с помощью ферментных систем влияют на метаболизм лекарственных средств в организме; например, семейство цитохрома P450 влияет на фармакокинетику лекарственных препаратов, изменяя соотношение между дозой и концентрациями лекарственного средства в сыворотке крови [4]. Таким образом применение фармакогенетического тестирования позволит дать рекомендации о том, как назначить оптимальное лекарственное средство в оптимальной дозировке для каждого конкретного пациента на основе уникального генетического профиля человека [6, 7].

Трамадол, активно применяемый в качестве препарата для послеоперационного обезболивания, метаболизируется геном CYP2D6 [8]. В исследовании по оценке влияния полиморфного маркера CYP2D6*4 на эффективность терапии трамаделом отмечено, что частота отсутствия эффекта от терапии при наличии данного полиморфизма была выше в 4 раза по сравнению с другими генотипами [9]. В исследовании по оценке болевого синдрома у носителей CYP2D6*4 сообщается, что по результатам визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) интенсивность их болевого синдрома была выше по сравнению с нормальными и быстрыми метаболиторами [10]. Схожие результаты были продемонстрированы в исследовании O. Slanar et al., 2012 [11]. Касательно нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) данные литературы свидетельствуют о том, что у носителей аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отмечено снижение метаболизма лекарств и более длительный период полувыведения, вследствие чего повышается риск нежелательных реакций от приема НПВП, в частности желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) [12, 13]. Так, в исследовании по изу-

чению метаболизма флубипрофена в зависимости от полиморфизмов гена CYP2C9 сообщается, что клиренс препарата у носителей полиморфизма CYP2C9*1/3 был значительно ниже, чем у носителей CYP2C9*1/1 и CYP2C9*1/2 [14]. Схожие результаты продемонстрированы при изучении лорноксикама [15] и пироксикама [16]. С учетом актуальности темы и практической потребности в ее решении нами определены цель и задачи.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ

Целью исследования было оценить возможную ассоциацию полиморфизмов генов CYP2D6 и CYP2C9 с клинической эффективностью трамадола и кеторолака в отношении послеоперационной боли.

Исходя из цели, перед нами были выставлены следующие задачи:

1. Сравнить интенсивность болевого синдрома (по результатам ВАШ и шкалы Мак-Гилла) в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов генотипа CYP2D6*4.
2. Сравнить интенсивность болевого синдрома (по результатам ВАШ и шкалы Мак-Гилла) в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов генотипа CYP2C9*2 и CYP2C9*3.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное исследование одобрено комитетом по этике научных исследований Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (протокол № 10 от 19 декабря 2017 г). В этом обсервационном клиническом исследовании принимали участие 107 пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом, которым была выполнена видеолапароскопическая холецистэктомия и проведено периоперационное лечение согласно оптимизированному протоколу ускоренного восстановления (FTS/ERAS). Информированное согласие на участие в данном исследовании подписано всеми участниками. Все пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, времени операции, наличию сопутствующей патологии, времени от начала заболевания до операции. У всех пациентов за время госпитализации осуществляли забор цельной крови с последующим генотипированием с помощью полимеразной цепной реакции — ПЦР в режиме реального времени. Распределение групп больных представлено в табл. 1. Обезболивающую эффективность оценивали при помощи ВАШ через 2, 6, 12, 24, 36, 48 часов и опросника боли Мак-Гилла.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИЕ

В исследование были включены пациенты с неосложненным острым калькулезным холециститом в возрасте от 18 до 85 лет, без тяжелой сопутствующей патологии (анестезиологический риск по ASA I–II), с массой тела от 45 до 110 кг, со сроком от начала заболевания до операции не более 72 часов. Также противопоказанием к участию в исследовании было наличие аллергии на трамадол и кеторолак, ранее перенесенные операции на верхнем этаже брюшной полости (табл. 1).

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Все операции были выполнены в период с сентября 2017 по август 2019 года после этического одобрения и подписания информированного согласия. Всем пациентам была выполнена операция только видеолaparоскопическим доступом.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СОГЛАСНО ОПТИМИЗИРОВАННОМУ ПУВ:

- премедикацию не осуществляли;
- предоперационно за 30 минут до операции осуществляли антибиотикопрофилактику цефтриаксоном 1,0 внутривенно однократно;
- дренирование брюшной полости выполняли на усмотрение оперирующего хирурга, предпочтительным был (при отсутствии технических трудностей во время операции и сомнений в удовлетворительном гемостазе) отказ от рутинного дренирования;
- в послеоперационном периоде проводили раннее начало энтерального питания (прием жидкой пищи осуществляли через 3 часа после операции, прием твердой пищи — на следующие сутки). В послеоперационный период осложнений, связанных с ранним началом энтерального питания, в частности эпизодов тошноты, рвоты, отмечено не было. Перистальтика была удовлетворительная у всех пациентов в течение первых суток после операции.
- обезболивание было строго регламентированным, мультимодальным и осуществлялось по схеме с применением препаратов 2 групп: *Sol. tramadoli* 5% 2,0 внутримышечно через 6 часов после операции; *Sol. ketoroli* 2,0 внутримышечно 4 раза в день в первые 3 дня, далее перорально до выписки.
- осуществляли раннюю мобилизацию после операции — через 6 часов проводили активизацию пациентов.

Используемые препараты для послеоперационного обезболивания (МНН — международное непатентованное наименование):

Трамадол — производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества), Открытое акционерное общество «Органика» (ОАО «Органика»), Россия, 654034, Кемеровская обл., г. Новокузнецк, Кузнецкое шоссе, д. 3.

Кеторолак — производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества), Открытое акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»), Россия, 640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7.

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ *CYP2D6*

Пациентам проведено фармакогенетическое тестирование по *CYP2C9* (аллельные варианты *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*), *CYP2D6* (аллельные варианты *CYP2D6*4*) методом ПЦР в реальном времени (*Bio Rad CFX96*). Выбор гена и полиморфизма (*SNP*)-кандидата проведен с использованием сервиса *PharmGKB* (<https://www.pharmgkb.org>) — проведен комбинаторный/гаплотипический анализ.

Фармакогенетическое тестирование проводили в НИИ молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО. В ходе исследования использовали следующее оборудование: ДНК-амплификатор для ПЦР в реальном времени *Bio Rad CFX96*. Генотипирование при помощи ПЦР в реальном времени; ПЦР-боксы для стерильной работы *Lamsystems* «Ламинар-С»; низкотемпературные морозильники *Sanyo*; наборы автоматических дозаторов *Вортекс Biosan V-1 plus*; центрифуга-вортекс; микроспин *Biosan FV-2400*; центрифуга-вортекс *Biosan MultiSpin*; центрифуга *MiniSpin Eppendorf*; аналитические весы *Adventure Pro Ohaus*; весы *Scout Pro Ohaus*.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическая обработка результатов осуществлялась программным обеспечением *STATISTICA 10*. С помощью теста Шапиро–Уилка данные были проверены на нормальность. Учитывая, что данные не соответствовали критериям нормальности, статистические сравнения между двумя независимыми группами проводились с использованием *U*-критерия Манна–Уитни. Статистическая значимость была установлена на уровне 0,05. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены демографическое распределение и интраоперационные параметры пациентов.

Таблица 1

Оцененные дооперационные, интраоперационные параметры

Table 1

Estimated preoperative, intraoperative parameters

Показатель	Общее количество	<i>CYP2D6*4</i> (G1846A)	<i>CYP2C9*2</i> (C430T)	<i>CYP2C9*3</i> (A1075C)	Дикий тип
Количество	107 (100%)	23 (21,5%)	22 (20,6%)	19 (17,8%)	43 (40,1%)
Мужчины/женщины	31/76 (29%/71%)	7/16 (6,54%/14,9%)	9/13 (8,4%/12,1%)	8/11 (7,4%/10,2%)	83/67 (77,6%/62,6%)
Возраст, лет	48,1±14,4	49,2±12,3	47,3±15,1	48,5±14,1	46,9±11,5
Время от начала заболевания до операции, мин	48,9±19,6	49,2±18,4	47,6±13,3	46,9±17,5	50,1±19,9
Время операции, мин	79,7±31	81,1±33	76,9±32	79,3±29	82,2±34
ASA I/II	52/55 (45,7%/54,3%)	10/13 (43,5%/56,5%)	8/14 (36,4%/63,6%)	10/9 (52,6%/47,4%)	23/20 (53,5%/46,5%)
Средняя масса тела, кг	73±13	69±11	70±12	74±15	72±10

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ПО CYP2D6 И CYP2C9

В целом все пациенты по полиморфному CYP2D6*4 были гомозиготными по дикому типу в 78,5%; гомозиготы и гетерозиготы по мутантному аллелю в 21,5%. По полиморфному маркеру CYP2C9*2 гомозиготы по дикому типу (не носители мутантного гена) встречались в 79,4%; гомозиготы и гетерозиготы по мутантному аллелю — в 20,6%. По полиморфному маркеру CYP2D6*3 гомозиготы по дикому типу встречались в 82,2%; гомозиготы и гетерозиготы по мутантному аллелю в 17,8%. Распределение генотипов представлено в табл. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДАННЫХ ВАШ И ОЦЕНОЧНОЙ ШКАЛЫ БОЛИ МАК-ГИЛЛА

ВЛИЯНИЕ CYP2D6*4 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ТРАМАДОЛОМ

При сравнении интенсивности послеоперационной боли в зависимости от наличия или отсутствия полиморфного маркера CYP2D6*4 были получены следующие результаты (табл. 3). У носителей полиморфизма CYP2D6*4 отмечали большее количество баллов по данным ВАШ во все исследуемые временные промежутки (временной интервал в табл. 3), а также по данным болевого опросника Мак-Гилла, при этом через

24 часа отмечаются статистически значимые отличия по ВАШ. Учитывая, что послеоперационное введение трамадола было через 6 часов после операции, полученные результаты могут представлять значительный интерес.

ВЛИЯНИЕ CYP2C9*2 И CYP2C9*3 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ КЕТОРОЛАКОМ

При сравнении интенсивности послеоперационного болевого синдрома в зависимости от наличия или отсутствия полиморфных маркеров CYP2C9*2 и CYP1C9*3 получены следующие результаты: у гомозигот и гетерозигот по мутантному аллелю CYP2C9*2 интенсивность болевого синдрома (по данным ВАШ) была ниже во все исследуемые временные промежутки, при этом через 12, 24, 36 и 48 часов были получены статистически значимые отличия. По данным оценочной шкалы боли Мак-Гилла также отмечается снижение интенсивности послеоперационной боли более чем на один балл, у носителей полиморфного маркера CYP2C9*2 (табл. 4); у гомозигот и гетерозигот по мутантному аллелю CYP2C9*3 отмечается меньшее количество баллов через 2 и 6 часов, а также по данным оценочной шкалы боли Мак-Гилла, при этом по данным шкалы Мак-Гилла разница более 4 баллов (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование было направлено на определение роли влияния полиморфизмов генов CYP2D6 и CYP2C9 на клиническую эффективность трамадола и кеторолака соответственно, при послеоперационном обезболивании. В зарубежной литературе представлено немало работ по влиянию CYP2D6 на метаболизм опиоидов. В частности, CYP2D6 участвует в превращении кодеина и трамадола в их активные метаболиты — морфин и окси-десметилтрамадол соответственно, кроме того, оксикодон посредством CYP2D6 метаболизируется в оксиморфон, а гидрокодон в гидроморфон. Эффективность и безопасность перечисленных

Таблица 2

Распределение генотипов

Table 2

Distribution of genotypes

	Алель	Количество, n (%)
CYP2C9*2 (430C>T)	Дикий тип CC	85 (79,4%)
	Мутантный аллель CT+TT	22 (20,6%)
CYP2C9*3 (1075A>C)	Дикий тип AA	88 (82,2%)
	Мутантный аллель AC+CC	19 (17,8%)
CYP2D6*4 (1846G>A)	Дикий тип GG	84 (78,5%)
	Мутантный аллель GA+AA	23 (21,5%)

Таблица 3

Результаты ВАШ и болевого опросника Мак-Гилл в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма CYP2D6*4

Table 3

Results of VAS and McGill Pain Questionnaire depending on the presence or absence of CYP2D6*4 polymorphism

Генотип	Временной интервал, ч						
	2	6	12	24	36	48	Мак-Гилл
CYP2D6*4 (1846G>A) GG (84)	4,774±2,391	5,429±1,984	4,821±2,101	3,75±1,862	2,75±1,430	1,762±1,276	17,619±11,695
CYP2D6*4 (1846G>A) GA+AA (23)	5,783±2,255	5,435±1,903	5,435±2,191	4,522±1,8058	3,130±1,517	2±1,128	21,956±12,658
p-value	0,054	0,994	0,278	0,035	0,125	0,273	0,096493

Примечания: ВАШ — визуальная аналоговая шкала

Notes: VAS — Visual Analogue Scale

Таблица 4

Результаты ВАШ и оценочной шкалы боли Мак-Гилла в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма CYP2C9*2

Table 4

Results of VAS and McGill Pain Questionnaire depending on the presence or absence of CYP2C9*2 polymorphism

Генотип	Временной интервал, ч						
	2	6	12	24	36	48	Мак-Гилл
CYP2C9*2 (C430T) CC (85)	5,142±2,326	5,588±1,841	5,259±2,105	4,141±1,747	3,047±1,362	1,953±1,233	18,847±11,753
CYP2C9*2 (C430T) CT+TT (22)	4,409±2,594	4,819±2,302	3,773±1,798	3,046±2,104	2±1,512	1,273±1,162	17,409±13,0518
p-value	0,146	0,108	0,002	0,012	0,004	0,026	0,387588

Примечания: ВАШ — визуальная аналоговая шкала

Notes: VAS — Visual Analogue Scale

Таблица 5

Результаты ВАШ и оценочной шкалы боли Мак-Гилл, в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма CYP2C9*3

Table 5

Results of VAS and McGill Pain Questionnaire, depending on the presence or absence of CYP2C9*3 polymorphism

Генотип	Временной интервал, ч						
	2	6	12	24	36	48	Мак-Гилл
CYP2C9*3 (1075A>C) AA (88)	5,023±2,487	5,466±1,959	4,932±2,237	3,829±1,913	2,795±1,471	1,761±1,213	19,295±12,646
CYP2C9*3 (1075A>C) AC+CC(19)	4,842±1,922	5,263±1,996	5,053±1,545	4,316±1,635	3±1,374	2,053±1,393	15,105±7,5564
<i>p-value</i>	0,755	0,882	0,708	0,337	0,887	0,411	0,309770

Примечания: ВАШ – визуальная аналоговая шкала

Notes: VAS – Visual Analogue Scale

препаратов определяется активностью *CYP2D6* [17]. В зависимости от активности *CYP2D6* фенотипически выделяют следующие типы метаболизаторов: медленный, промежуточный, быстрый и ультрабыстрый [18–19]. При наличии медленных метаболизаторов эффективность обезболивающей терапии низкая [18–19]. Напротив, ультрабыстрые метаболизаторы за счет быстрого превращения опиоидов в активные метаболиты приводят к высокому риску токсичности [17, 19]. Исследования по применению кодеина и трамадола показывают, что у детей с фенотипом ультрабыстрого метаболизатора повышенный риск угнетения дыхания [20] и повышенная летальность [21] от приема данных препаратов. Также эффективность фармакогенетики при применении трамадола была описана в ряде исследований [22–24]. В нашем исследовании у пациентов гомозиготных и гетерозиготных по мутантному аллелю *CYP2D6*4* – медленному метаболизатору трамадола, эффективность обезболивания была ниже по сравнению с пациентами дикого типа (табл. 3).

Большая часть работ по оценке роли влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на применение НПВП направлена на изучение фармакокинетики и нежелательных реакций от приема НПВП, в частности для ЖКК, но не оценке клинической эффективности обезболивания [12, 16, 25, 26]. В исследовании по оценке роли влияния полиморфизмов гена *CYP2C8* и *CYP2C9* на эффективность обезболивания и нежелательные реакции от приема цефекоксиба, после аденотонзилэктомии у детей, авторы пришли к выводу, что в целом нет корреляции между частотой нежелательных реакций и генотипом, однако получены незначительные различия в клинической эффективности; в частности, авторы сообщают, что аллель *CYP2C9*3* обеспечивает улучшенную анальгетическую эффективность цефекоксиба и функциональное восстановление без увеличения нежелательных реакций [27]. В исследовании 2017 г. по определению связи *CYP2C8*3* и *CYP2C9* с клинической эффективностью пироксикама в отношении послеоперационной боли и симптомов воспаления, авторы не обнаружили корреляции между носителями мутантных аллелей и носителями дикого типа [28]. Аналогично, *V. Rollason et al.*, в своем исследовании не обнаружили связи генотипа с эффективностью обезболивания и нежелательными реакциями от приема

НПВП [29]. Однако в нашем исследовании обнаружено, что у носителей *CYP2C9*2* эффективность обезболивания от приема кеторолака статистически значимо выше через 12, 24, 36 и 48 часов по данным ВАШ и Мак-Гилла (табл. 4), а у носителей *CYP2C9*3* обезболивание было эффективнее только через 2,6 часа по данным ВАШ и по данным Мак-Гилла, однако эти результаты не являются статистически значимыми (табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании у носителей генотипа *CYP2D6*4* болевой синдром был интенсивнее, чем у дикого типа, а эффективность обезболивания соответственно была ниже. У носителей *CYP2C9*2* эффективность обезболивания была выше по сравнению с диким типом, а болевой синдром был ниже. У носителей *CYP2C9*3* количество баллов было ниже только через 2,6 часа и по данным шкалы Мак-Гилла. Влияние генетических вариантов на лекарственный ответ для нестероидных противовоспалительных препаратов и трамадола описано во многих исследованиях. Данные многообразны, но в большинстве исследований авторы отмечают значительную связь генотипа с эффективностью и безопасностью применения препаратов. Поэтому необходимо проведение более масштабных исследований с обезболивающими препаратами, применяемыми в послеоперационном периоде у пациентов после видеолaparоскопических и традиционных операций, поскольку эти группы препаратов представляют различные вариации в отношении генетического влияния ферментов семейства *CYP*. Применение фармакогенетического подхода может позволить рационализировать назначение обезболивающих препаратов, увеличивая их эффективность и снижая риск развития нежелательных реакций, что в свою очередь может повысить эффективность концепции ускоренного восстановления.

ВЫВОДЫ

1. Наличие полиморфного маркера *CYP2D6*4* может снизить эффективность послеоперационного обезболивания трамадолом по сравнению с диким типом.

2. Наличие полиморфного маркера *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* может повысить эффективность обезболивания кеторолаком по сравнению с диким типом.

ЛИТЕРАТУРА

- Kehlet H. The stress response to anaesthesia and surgery: release mechanisms and modifying factors. *Clin Anaesthesiol.* 1984;2:315–339.
- Frazee R, Abernathy S, Davis M, Isbell T, Regner J, Smith R. Fast track pathway for perforated appendicitis. *Am J Surg.* 2017;213(4):739–741. PMID: 27816201 <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.08.006>
- Wu C, Raja S. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet.* 2011;377(9784):2215–2225. PMID: 21704871 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60245-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60245-6)
- 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.
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med.* 2003;348(6):538–549. PMID: 12571262 <https://doi.org/10.1056/NEJMra020526>
- Crews K, Hicks J, Pui C, Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics and Individualized Medicine: Translating Science Into Practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(4):467–475. PMID: 22948889 <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.120>
- Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. *Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины.* Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
- Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur J Pharmacol.* 2015;769:71–78. PMID: 26522929 <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.10.049>
- Stamer U, Musshoff F, Kobilyay M, Madea B, Hoefl A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(1):41–47. PMID: 17361124 <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100152>
- Yang Z, Arheart K, Morris R, Morris R, Zhang Y, Rodriguez Y, et al. CYP2D6 poor metabolizer genotype and smoking predict severe postoperative pain in female patients on arrival to the recovery room. *Pain Med.* 2012;13(4):604–609. PMID: 22497725 <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01296.x>
- Slanar O, Dupal P, Matouskova O, Vondrackova H, Pafko P, Perlik F. Tramadol efficacy in patients with postoperative pain in relation to CYP2D6 and MDR1 polymorphisms. *Bratislava Med J.* 2012;113(3):152–155. PMID: 22428763 <https://doi.org/10.4149/blm.2012.036>
- Krasniqi V, Dimovski A, Domjanović I, Bilić I, Božina N. How polymorphisms of the cytochrome P450 genes affect ibuprofen and diclofenac metabolism and toxicity. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2016;67(1):1–8. PMID: 27092633 <https://doi.org/10.1515/aiht-2016-67-2754>
- Llerena A, Alvarez M, Dorado P, González I, Peñas-Lledó E, Pérez B, et al. Interethnic differences in the relevance of CYP2C9 genotype and environmental factors for diclofenac metabolism in Hispanics from Cuba and Spain. *Pharmacogenomics J.* 2013;14(5):229–234. PMID: 23959274 <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.28>
- Lee C, Pieper J.A, Frye R, Hinderliter AL, Blaisdell JA, Goldstein JA. Differences in flurbiprofen pharmacokinetics between CYP2C9*1/*1, *1/*2, and *1/*3 genotypes. *Eur J Clin Pharmacol Pharmacokinet Dispos.* 2003;1(58):791–794. PMID: 12698304 <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0574-6>
- Zhang Y, Zhong D, Si D, Guo Y, Chen X, Zhou H. Lornoxicam pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(1):14–17. PMID: 15229460 <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.03.002>
- Vianna-Jorge R, Perini J, Rondinelli E, Suarez-Kurtz G. CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians*1. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(1):18–26. PMID: 15229460 <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.03.002>
- Crews K, Gaedigk A, Dunnenberger H, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):376–382. PMID: 24458010 <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.254>
- Balyan R, Mecoli M, Venkatasubramanian R, Chidambaram V, Kamos N, Clay S, et al. CYP2D6 pharmacogenetic and oxycodone pharmacokinetic association study in pediatric surgical patients. *Pharmacogenomics.* 2017;18(4):337–348. PMID: 28244808 <https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0183>
- Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy.* 2017;37(9):1105–1121. PMID: 28699646 <https://doi.org/10.1002/phar.1986>
- Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V, Denoyelle F, Lorient M-A, Broly F, et al. A Case of Respiratory Depression in a Child With Ultrarapid CYP2D6 Metabolism After Tramadol. *Pediatrics.* 2015;135(3):753–755. PMID: 25647677 <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2673>
- Kelly L, Rieder M, van den Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, et al. More Codeine Fatalities After Tonsillectomy in North American Children. *Pediatrics.* 2012;129(5):1343–1347. PMID: 22492761 <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2538>
- Соколов Д.А., Любошевский П.А., Ганерт А.Н. Влияние полиморфизмов гена цитохрома Р-450 на основную и побочные эффекты трам-дола. *Региональная анестезия и лечение острой боли.* 2017;11(4):240–246.
- Dong H, Lu S, Zhang R, Liu D-D, Zhang Y-Z, Song C-Y. Effect of the CYP2D6 gene polymorphism on postoperative analgesia of tramadol in Han nationality nephrectomy patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;246(6):681–686. PMID: 25948472 <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1857-4>
- Wang G, Zhang H, He F, Fang XM. Effect of the CYP2D6*10 C188T polymorphism on postoperative tramadol analgesia in a Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(11):927–931. PMID: 16960721 <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0191-2>
- Martínez C, Blanco G, Ladero J, García-Martín E, Taxonera C, Gamito FG, et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol.* 2004;141(2):205–208. PMID: 14707031 <https://doi.org/10.1038/sj.bjpp.0705623>
- Agúndez J, 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):607–620. PMID: 19422321 <https://doi.org/10.1517/17425250902970998>
- Murto K, Lamontagne C, McFaul C, MacCormick J, Ramakko K-A, Aglipay M, et al. Celecoxib pharmacogenetics and pediatric adenotonsillectomy: a double-blinded randomized controlled study. *Can J Anaesth.* 2015;62(7):785–797. PMID: 25846344 <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0376-1>
- Calvo A, Zupelari-Gonçalves P, Dionísio T, Brozoski DT, Faria FA, Santos CF. Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8*3 and CYP2C9. *J Pain Res.* 2017;10:1581–1589. PMID: 28740425 <https://doi.org/10.2147/JPR.S138147>
- 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):326–343. PMID: 24524667 <https://doi.org/10.2174/138920021566614020221445>

REFERENCES

- Kehlet H. The stress response to anaesthesia and surgery: release mechanisms and modifying factors. *Clin Anaesthesiol.* 1984;2:315–339.
- Frazee R, Abernathy S, Davis M, Isbell T, Regner J, Smith R. Fast track pathway for perforated appendicitis. *Am J Surg.* 2017;213(4):739–741. PMID: 27816201 <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.08.006>
- Wu C, Raja S. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet.* 2011;377(9784):2215–2225. PMID: 21704871 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60245-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60245-6)
- Kukes VG, Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'ev IV. Farmakogenetika sistema biotransformatsii i transporterov lekarstvennykh sredstv: ot teorii k praktike. *Journal Biomed.* 2007;(6):29–47. (In Russ.)
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med.* 2003;348(6):538–549. PMID: 12571262 <https://doi.org/10.1056/NEJMra020526>
- Crews K, Hicks J, Pui C, Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics and Individualized Medicine: Translating Science Into Practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(4):467–475. PMID: 22948889 <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.120>
- Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. *Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины.* Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2008. (In Russ.)
- Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur J Pharmacol.* 2015;769:71–78. PMID: 26522929 <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.10.049>
- Stamer U, Musshoff F, Kobilyay M, Madea B, Hoefl A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(1):41–47. PMID: 17361124 <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100152>
- Yang Z, Arheart K, Morris R, Morris R, Zhang Y, Rodriguez Y, et al. CYP2D6 poor metabolizer genotype and smoking predict severe postoperative pain in female patients on arrival to the recovery room. *Pain Med.* 2012;13(4):604–609. PMID: 22497725 <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01296.x>
- Slanar O, Dupal P, Matouskova O, Vondrackova H, Pafko P, Perlik F. Tramadol efficacy in patients with postoperative pain in relation to CYP2D6 and MDR1 polymorphisms. *Bratislava Med J.* 2012;113(3):152–155. PMID: 22428763 <https://doi.org/10.4149/blm.2012.036>
- Krasniqi V, Dimovski A, Domjanović I, Bilić I, Božina N. How polymorphisms of the cytochrome P450 genes affect ibuprofen and diclofenac metabolism and toxicity. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2016;67(1):1–8. PMID: 27092633 <https://doi.org/10.1515/aiht-2016-67-2754>

13. Llerena A, Alvarez M, Dorado P, González I, Peñas-Lledó E, Pérez B, et al. Interethnic differences in the relevance of CYP2C9 genotype and environmental factors for diclofenac metabolism in Hispanics from Cuba and Spain. *Pharmacogenomics J*. 2013;14(3):229–234. PMID: 23959274 <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.28>
14. Lee C., Pieper JA, Frye R, Hinderliter AL, Blaisdell JA, Goldstein JA. Differences in flurbiprofen pharmacokinetics between CYP2C9*1/*1, *1/*2, and *1/*3 genotypes. *Eur J Clin Pharmacol Pharmacokinet Dispos*. 2003;1(58):791–794. PMID: 12698304 <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0574-6>
15. Zhang Y, Zhong D, Si D, Guo Y, Chen X, Zhou H. Lornoxicam pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(1):14–17. PMID: 15229460 <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.03.002>
16. Vianna-Jorge R, Perini J, Rondinelli E, Suarez-Kurtz G. CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians*1. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(1):18–26. PMID: 15229460 <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.03.002>
17. Crews K, Gaedigk A, Dunnenberger H, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(4):376–382. PMID: 24458010 <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.254>
18. Balyan R, Mecoli M, Venkatasubramanian R, Chidambaram V, Kamos N, Clay S, et al. CYP2D6 pharmacogenetic and oxycodone pharmacokinetic association study in pediatric surgical patients. *Pharmacogenomics*. 2017;18(4):337–348. PMID: 28244808 <https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0183>
19. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1105–1121. PMID: 28699646 <https://doi.org/10.1002/phar.1986>
20. Orliaguette G, Hamza J, Couloigner V, Denoyelle F, Loriot M-A, Broly F, et al. A Case of Respiratory Depression in a Child With Ultrarapid CYP2D6 Metabolism After Tramadol. *Pediatrics*. 2015;135(3):753–755. PMID: 25647677 <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2673>
21. Kelly L, Rieder M, van den Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, et al. More Codeine Fatalities After Tonsillectomy in North American Children. *Pediatrics*. 2012;129(5):1343–1347. PMID: 22492761 <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2538>
22. Sokolov DA, Lyuboshevskiy PA, Ganert AN. Influence of Cytochrome P-450 Genetic Polymorphisms on the Main and Side Effects of Tramadol in the Postoperative Period. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2017;11(4):240–246. <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-4-240-246> (In Russ.)
23. Dong H, Lu S, Zhang R, Liu D-D, Zhang Y-Z, Song C-Y. Effect of the CYP2D6 gene polymorphism on postoperative analgesia of tramadol in Han nationality nephrectomy patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;(246):681–686. PMID: 25948472 <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1857-4>
24. Wang G, Zhang H, He F, Fang XM. Effect of the CYP2D6*10 C188T polymorphism on postoperative tramadol analgesia in a Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(11):927–931. PMID: 16960721 <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0191-2>
25. Martínez C, Blanco G, Ladero J, García-Martín E, Taxonera C, Gamito FG, et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol*. 2004;141(2):205–208. PMID: 14707031 <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705623>
26. Agúndez J, 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):607–620. PMID: 19422321 <https://doi.org/10.1517/17425250902970998>
27. Murto K, Lamontagne C, McFaul C, MacCormick J, Ramakko K-A, Aglipay M, et al. Celecoxib pharmacogenetics and pediatric adenotonsillectomy: a double-blinded randomized controlled study. *Can J Anaesth*. 2015;62(7):785–797. PMID: 25846344 <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0376-1>
28. Calvo A, Zupelari-Gonçalves P, Dionísio T, Brozoski DT, Faria FA, Santos CF. Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8*3 and CYP2C9. *J Pain Res*. 2017;10:1581–1589. PMID: 28740425 <https://doi.org/10.2147/JPR.S138147>
29. 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):326–343. PMID: 24524667 <https://doi.org/10.2174/138920021566614020221445>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Мурадян Андраник Александрович** аспирант кафедры неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО; <https://orcid.org/0000-0003-4367-637X>, andranik_muradian@mail.ru; 65%: сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи
- Благовестнов Дмитрий Алексеевич** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО; <https://orcid.org/0000-0001-5724-6034>, sklifkafedra@mail.ru; 12%: сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи
- Сычев Дмитрий Алексеевич** доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, dimasychev@mail.ru; 9%: сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи
- Ярцев Петр Андреевич** доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор кафедры неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО; peter-yartsev@yandex.ru; 5%: проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи
- Рогаль Михаил Леонидович** доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор кафедры неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО; <https://orcid.org/0000-0003-1051-7663>, rogal1961@mail.ru; 3%: проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи
- Керимова Лейла Набиевна** ординатор кафедры неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО; <https://orcid.org/0000-0003-3980-0921>, leila1814@yandex.ru; 2%: сбор и анализ данных

Корошвили Вадим Теймуразович старший лаборант кафедры неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО; <https://orcid.org/0000-0002-1613-1203>, koroshvili2010@yandex.ru;
2%: сбор и анализ данных

Епифанова Ирина Павловна старший лаборант кафедры неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО; <https://orcid.org/0000-0003-0892-7153>, epifanovaip@yandex.ru;
2%: сбор и анализ данных

Received on 24.01.2020

Accepted on 30.06.2020

Поступила в редакцию 24.01.2020

Принята к печати 30.06.2020

The Effect of Polymorphisms in the CYP2D6 and CYP2C9 Genes on the Clinical Efficacy of Tramadol and Ketorolac When Using the Accelerated Recovery Protocol in Patients With Uncomplicated Acute Calculous Cholecystitis Who Underwent Cholecystectomy

A.A. Muradyan^{1,2*}, D.A. Blagovestnov^{1,2}, D.A. Sychev¹, P.A. Yartsev^{1,2}, M.L. Rogal¹, L.N. Kerimova^{1,2}, V.T. Koroshvili¹, I.A. Yepifanova^{1,2}

Department of emergency and general surgery

¹ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation
2/1 b. 1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department
3 B. Suharevskaya Sq., Moscow 129090, Russian Federation

* **Contacts:** Andranik A. Muradyan, postgraduate student of the Department of Emergency and General Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education.
Email: andranik_muradian@mail.ru

RELEVANCE One of the key components of the accelerated recovery protocols (ARP), in addition to minimizing the surgical approach, is an adequate postoperative analgesia. Despite this, applied postoperative analgesia combinations are not devoid of drawbacks, such as lack of effective postoperative analgesia and the presence of side effect. The use of a pharmacogenetic approach to analgesic therapy for the purpose of its personalization may increase the effectiveness and safety of the use of analgesics. In particular, the presence of an inactive CYP2D6*4 allele, in which the conversion of tramadol to its active metabolite is reduced, contributes to the insufficient efficacy of the drug. As for non-steroidal anti-inflammatory drugs, the presence of CYP2C9*2/*3 polymorphisms leads to a decrease in drug metabolism and a longer half-life, resulting in the increase of the clinical effect and the risk of adverse reactions. Thus, genotyping of patients with the determination of the presence of specific genetic factors can rationalize the postoperative analgesia.

AIM OF STUDY Evaluation of the possible association of polymorphisms of the CYP2D6 and CYP2C9 genes with the clinical efficacy of tramadol and ketorolac in relation to postoperative pain.

MATERIAL AND METHODS This observational clinical study involved 107 patients with uncomplicated acute calculous cholecystitis who underwent videolaparoscopic cholecystectomy and perioperative treatment according to ARP. All patients underwent whole blood sampling followed by real-time polymerase chain reaction genotyping. Analgesic efficacy was assessed using a visual analog scale (VAS) and McGill Pain Questionnaire.

RESULTS In CYP2D6*4 carriers pain was higher than that of wild-type carriers, according to VAS and McGill Pain Questionnaire in all investigated periods. In carriers of CYP2C9*2, the pain syndrome was lower than in carriers of the wild type at all intervals studied. In carriers of CYP2C9*3 pain was lower only after 2 and 6 hours, also according to McGill Pain Questionnaire.

CONCLUSION 1. The presence of the polymorphic marker CYP2D6*4 may reduce the efficacy of postoperative tramadol analgesia compared with wild type. 2. The presence of the polymorphic marker CYP2C9*2 and CYP2C9*3 may increase the efficacy of ketorolac pain relief compared to wild type.

Keywords: tramadol, ketorolac, videolaparoscopic cholecystectomy, CYP2D6, CYP2C9, Cytochrome P 450, pharmacogenetics, ERAS

For citation Muradyan AA, Blagovestnov DA, Sychev DA, Yartsev PA, Rogal ML, Kerimova LN, et al. The Effect of Polymorphisms in the CYP2D6 and CYP2C9 Genes on the Clinical Efficacy of Tramadol and Ketorolac When Using the Accelerated Recovery Protocol in Patients With Uncomplicated Acute Calculous Cholecystitis Who Underwent Cholecystectomy. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(3):391–399. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-391-399> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship We are grateful to Zastrozhin Mikhail Sergeevich for the help in statistical processing of the results. We are grateful to Kopaliani David Mamukayevich for the help in collecting some of the materials, help in questionnaires.

The genotyping study was supported by a state grant from the President of the Russian Federation: NSh-2698.2020.7

Affiliations

Andranik A. Muradyan postgraduate student of the Department of Emergency and General Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education; <https://orcid.org/0000-0003-4367-637X>, andranik_muradian@mail.ru; 65%, collection, analysis and interpretation of data, justification of the manuscript

Dmitry A. Blagovestnov Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Emergency and General Surgery Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education; N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0001-5724-6034>, sklifkafedra@mail.ru; 12%, collection, analysis and interpretation of data, study the manuscripts, checked critically important intellectual content of the manuscript, final approval of the manuscript for publication

Dmitry A. Sychev Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector of Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, dimasychev@mail.ru; 9%, collection, analysis and interpretation of data, study the manuscripts, check of critically important intellectual content of the manuscript, final approval of the manuscript for publication

Pyotr A. Yartsev	Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Therapy, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Professor of the Department of Emergency and General Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education; peter-yartsev@yandex.ru; 5%, review of critical intellectual content of the manuscript
Mikhail L. Rogal	Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Science, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor of the Department of Emergency and General Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education; https://orcid.org/0000-0003-1051-7663 , rogal1961@mail.ru; 3%, Review of critical intellectual content of the manuscript
Leyla N. Kerimova	Resident of the Department of Emergency and General Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education; https://orcid.org/0000-0003-3980-0921 , leila1814@yandex.ru; 2%, data collection and analysis
Vadim T. Koroshvili	Senior Laboratory Assistant, Department of Emergency and General Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education; https://orcid.org/0000-0002-1613-1203 , koroshvili2010@yandex.ru; 2%, data collection and analysis
Irina P. Yepifanova	Senior Laboratory Assistant, Department of Emergency and General Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education; https://orcid.org/0000-0003-0892-7153 , epifanovaip@yandex.ru; 2%, data collection and analysis