

Оригинальные исследования

Фармакогенетические аспекты эффективности применения нестероидных противовоспалительных препаратов и опиоидных анальгетиков для послеоперационного обезболивания пациентов, перенесших эндопротезирование крупных суставов

**Жилякова А.С.^{1,2}, Денисенко Н.П.², Тучкова С.Н.², Петрухина А.С.²,
Крюков А.В.^{1,2}, Сычев И.В.³, Мирзаев К.Б.², Аверков О.В.¹,
Вечорко В.И.^{1,4}, Филатов Е.О.¹, Сычев Д.А.²**

¹ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск; ⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23; ²Россия, 123242, Москва, ул. Баррикадная 2/1, стр. 1; ³Россия, 430005, Саранск, ул. Большевистская, д. 68; ⁴Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Цель исследования – изучить возможную связь между генетическими, клиничко-лабораторными, демографическими данными и средним уровнем боли в раннем послеоперационном (п/о) периоде, потребностью в опиоидных анальгетиках у пациентов, перенесших первичное эндопротезирование коленного (КС) или тазобедренного сустава (ТБС).

Материалы и методы. Включен 61 пациент, госпитализированный для эндопротезирования ТБС и КС. В п/о периоде назначалась обезболивающая терапия НПВП – кетопрофеном или кеторолаком, трамадол назначался по потребности. Всем пациентам проводилась оценка уровня боли по цифровой

рейтинговой шкале в 1-5 сутки п/о периода, фиксировалось количество потребленных опиоидных анальгетиков за период госпитализации. Полиморфизмы генов CYP2C9, CYP2C8, PTGS1, PTGS2, ABCB1, CYP2D6, OPRM1, COMT, C3orf20 определялись методом ПЦР-РВ.

Результаты и обсуждение. У пациентов с генотипом AC по CYP2C9*3 была менее выражена боль в 1 сутки п/о ($4,5 \pm 1,0$ против $7,0 \pm 2,3$ баллов, $p=0,03$), а также отмечалась меньшая потребность в опиоидах ($20,0 \pm 11,5$ против $28,0 \pm 7,4$ единиц морфинового эквивалента, $p=0,04$) в течение госпитализации, чем у носителей генотипа AA. У пациентов с генотипом CC по rs1045642 гена ABCB1 была менее выражена боль на 5 сутки п/о по сравнению с носителями генотипа CT ($1,5 \pm 0,7$ против $3,7 \pm 1,2$, $p=0,04$). Пациентам с генотипом AA по rs1799971 гена OPRM1 потребовалось больше опиоидов в п/о периоде, чем пациентам с генотипами AG+GG ($21,6 \pm 9,8$ против $28,4 \pm 7,1$, $p=0,03$). Пациенты с генотипом GG по rs12496846 гена C3orf20 имели более выраженную боль на 4 сутки п/о ($6,0 \pm 1,41$) в сравнении с пациентами с генотипом AA ($2,60 \pm 1,50$), $p=0,002$.

Заключение. Интенсивность боли в п/о периоде и/или количество потребляемых опиоидных анальгетиков после эндопротезирования ТБС и КС ассоциированы с фармакогенетическими особенностями пациентов по CYP2C9, ABCB1, OPRM1 и C3orf20.

Ключевые слова: эндопротезирование, послеоперационная боль, обезболивание, фармакогенетика, НПВП, опиоидные анальгетики.

Контакты: Жирякова Анна Сергеевна; mya1017@yandex.ru

Для ссылки: Жирякова АС, Денисенко НП, Тучкова СН, Петрухина АС, Крюков АВ, Сычев ИВ, Мирзаев КБ, Аверков ОВ, Вечорко ВИ, Филатов ЕО, Сычев ДА. Фармакогенетические аспекты эффективности применения нестероидных противовоспалительных препаратов и опиоидных анальгетиков для послеоперационного обезболивания пациентов, перенесших эндопротезирование крупных суставов. Современная ревматология. 2025;19(3): DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-35-43

**PHARMACOGENETIC ASPECTS OF THE EFFECTIVENESS OF
NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND OPIOIDS FOR
POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT IN PATIENTS AFTER TOTAL
JOINT ARTHROPLASTY**

**Zhiryakova A.S.^{1 2}, Denisenko N.P.², Tuchkova S.N.², Petrukhina A.S.²,
Kryukov A.V.^{1 2}, Sychev I.V.³, Mirzaev K.B.², Averkov O.V.¹,
Vechorko V.I.^{1,4}, Filatov E.O.¹, Sychev D.A.²**

Objective: to study the possible relationship between genetic, clinical, laboratory, demographic data and the average level of pain postoperatively, the need for opioid analgesics in patients who underwent total knee or hip arthroplasty.

Materials and methods. The study included 61 patients who underwent total knee or hip arthroplasty. Patients were prescribed NSAIDs (ketoprofen or ketorolac) postoperatively, tramadol was prescribed as needed. A numeric rating scale was used to assess pain during the first 5 days after surgery; opioid analgesics (morphine equivalents) consumption during the hospitalization was recorded. CYP2C9, CYP2C8, PTGS1, PTGS2, ABCB1, CYP2D6, OPRM1, COMT, and C3orf20 gene polymorphisms were determined by real-time PCR.

Results and discussion. Patients with AC genotype of CYP2C9*3 had less severe pain on day 1 (4.5 ± 1.0 versus 7.0 ± 2.3 points, $p=0.03$), and had a lower need for opioids (20.0 ± 11.5 versus 28.0 ± 7.4 units of morphine equivalent, $p=0.04$) during the hospitalization than AA genotype carriers. Patients with CC genotype of ABCB1 rs1045642 had lower pain on day 5 compared with CT genotype carriers (1.5 ± 0.7 vs. 3.7 ± 1.2 , $p=0.04$). Patients with AA genotype of OPRM1 rs1799971 required more opioids postoperatively than patients with AG+GG genotypes (21.6 ± 9.8 vs. 28.4 ± 7.1 , $p=0.03$). Patients with GG genotype of C3orf20 rs12496846 had more severe pain on day 4 (6.0 ± 1.41) compared with patients with AA genotype (2.60 ± 1.50), $p=0.002$.

Conclusion. The intensity of postoperative pain and/or the opioid analgesics consumed after knee or hip arthroplasty were associated with pharmacogenetic features of patients, namely CYP2C9, ABCB1, OPRM1, C3orf20 genotypes.

Key words: arthroplasty, postoperative pain, pharmacokinetics, NSAIDs, opioid analgesics.

Contacts: Zhiryakova Anna Sergeevna; mya1017@yandex.ru

For reference: Zhiryakova AS, Denisenko NP, Tuchkova SN, Petrukhnina AS, Kryukov AV, Sychev IV, Mirzaev KB, Averkov OV, Vechorko VI, Filatov EO, Sychev DA. Pharmacogenetic aspects of the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids for postoperative pain management in patients after total joint arthroplasty. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):35–43. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2025-3-35-43

Развитие и внедрение в рутинную практику тотального эндопротезирования суставов является одним из важнейших достижений современной ортопедической хирургии [1]. Как и любая реконструктивная операция, эндопротезирование ТБС и коленных суставов (КС) сопровождаются выраженным синдромом послеоперационной (п/о) боли [1]. Неадекватное обезболивание в раннем и позднем п/о периодах ассоциировано с несвоевременной активизацией, замедлением процесса реабилитации, что увеличивает длительность госпитализации, и повышает риск развития инфекционных и тромботических осложнений, а также способствует развитию синдрома хронической боли [1]. Согласно рекомендациям по основным компонентам мультимодальной анальгезии для ускоренного восстановления в п/о периоде (Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)) первая линия обезболивания представлена комбинацией НПВП и парацетамола с присоединением опиоидов к терапии в случае неэффективности обезболивания, в режиме «по требованию» [2].

НПВП объединяют многочисленные лекарственные препараты (ЛП) с разнородной химической структурой, но с общим механизмом фармакологического действия, основанным на ингибировании биосинтеза простагландинов из арахидоновой кислоты под действием фермента

циклооксигеназа (ЦОГ) [3, 4]. Биотрансформация НПВП в печени происходит с участием изоферментов системы цитохрома P450, наиболее значимым из которых является CYP2C9 [5]. На основании данных, изложенных в Консорциуме по внедрению клинической фармакогенетики, в соответствии с определенными генотипами можно предположить фенотип пациента по CYP2C9: “нормальные” метаболизаторы, соответствующие диплотипу CYP2C9*1/*1, “промежуточные” метаболизаторы, соответствующие диплотипам CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*2 или другим более редким и “медленные” метаболизаторы, например, индивидуумы с диплотипами CYP2C9*2/*3 или CYP2C9*3/*3 [4]. Кроме того “промежуточные” метаболизаторы подразделяются на 2 подгруппы по индексу активности (ИА): ИА 1,5 отмечается у носителей CYP2C9*1/*2, ИА 1 - у носителей CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*2 [4]. Промежуточные метаболизаторы с индексом активности 1,5 и нормальные метаболизаторы по CYP2C9 характеризуются схожими показателями ответа на НПВП и для пациентов этих групп Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики рекомендовано применение стандартных доз НПВП. Пациенты, относящиеся к группе промежуточных метаболизаторов с индексом активности 1, характеризуются замедленной скоростью биотрансформации НПВП и имеют более высокие риски нежелательных реакций, поэтому для них, как и для медленных метаболизаторов по CYP2C9, разработаны рекомендации по персонализации терапии некоторыми НПВП с использованием сниженных доз или альтернативно метаболизирующихся представителей группы [4].

В настоящее время доступны результаты исследований, направленных на изучение влияния полиморфизмов гена CYP2C9 на фармакокинетику отдельных НПВП и на развитие нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного, однако, количество работ, связанных с изучением связи генотипа пациента по CYP2C9 и обезболивающего эффекта вышеупомянутой группы препаратов, ограничено [5-12]. Негенетические факторы (возраст, пол, сопутствующие заболевания, особенности оперативного вмешательства,

совместно принимаемые лекарственные препараты) также необходимо исследовать в отношении их влияния на эффективность обезболивающей терапии у пациентов после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов.

Цель исследования – изучить возможную взаимосвязь между генетическими, клиничко-лабораторными, демографическими данными и уровнем боли в раннем послеоперационном периоде, потребностью в опиоидных анальгетиках, а также симптомами со стороны ЖКТ у пациентов, перенесших первичное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава.

Материал и методы

Пациенты и клинические исходы

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол от 29.09.2022 №14). Всеми участниками было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании, получение и хранение биологического материала.

Открытое проспективное обсервационное исследование проводилось в течение 9 месяцев - с февраля 2023 года по октябрь 2023 года и включало предоперационный визит и стационарный этап. В исследование вошел 61 пациент, проходивший стационарное лечение в травматологическом отделении №1 в Городской клинической больнице №15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы. Критериями включения в исследование являлись возраст старше 18 лет у пациентов мужского и женского пола, длительный болевой синдром и амбулаторный прием НПВП более одного месяца, деформирующий коксартроз и/или гонартроз, по поводу которого пациенты госпитализированы в стационар для проведения планового оперативного вмешательства в объеме эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов. Критериями невключения были возраст младше 18 лет,

наличие противопоказаний к применению НПВП (регламентированы в утвержденных МЗ РФ инструкциях по медицинскому применению).

Врачом-исследователем был проведен подробный сбор фармакологического анамнеза, сбор данных о сопутствующих патологиях, а также сопутствующей терапии. Для оценки интенсивности болевого синдрома, в послеоперационном периоде (с 1 по 5 сутки), использовалась цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ) - инструмент, позволяющий в баллах от 0 до 10 (где 0 - нет боли; 10 - невыносимая боль) пациенту оценить выраженность своих болевых ощущений. Всем пациентам назначалось стандартное послеоперационное обезболивание кетопрофеном в дозе 100 мг или кеторолаком в дозе 30 мг 1-2 раза в сутки. Опиоидный анальгетик трамадол назначался в дозе 100 мг при потребности в дополнительном обезболивании. Количество трамадола, назначенного при жалобах на боль в течение всего времени госпитализации, было суммировано и пересчитано в эквивалент морфина для внутривенного введения, где 100 мг трамадола были эквивалентны 10 мг морфина, что считается универсальными единицами для учета потребленных опиоидных анальгетиков [13]. Исследование проходило без вмешательства врача-исследователя в назначение обезболивающей терапии.

Выбор генов-кандидатов и молекулярно-генетическое исследование

На основе данных специализированного ресурса PharmGKB (The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base) (<https://www.pharmgkb.org/>) и с учетом рекомендаций Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) для проведения молекулярно-генетического исследования были отобраны следующие маркеры: полиморфизмы генов, продукты которых могут быть связаны с фармакокинетикой и фармакодинамикой НПВП - *CYP2C9* (rs179985, rs1057910) [4], *CYP2C8* (rs10509681, rs11572080) [8], *PTGS1* (rs10306135, rs12353214) [14] и *PTGS2* (rs20417) [15], с транспортом кетопрофена - *ABCB1* rs1045642 (предположительно, может быть субстратом Р-гликопротеина по аналогии с

декскетопрофеном [16]), с фармакокинетикой и фармакодинамикой опиоидного анальгетика трамадола - *CYP2D6* (rs3892097, rs1065852, rs28371725, rs5030656) [17,18], *OPRM1* (rs1799971) [19], *COMT* (rs4680)) [20], а также полиморфизм гена, являющегося предиктором потребности в анальгезии по данным полногеномного ассоциативного исследования - *C3orf20* (rs12496846) [21].

Взятие венозной крови проводилось из локтевой вены в вакуумную пробирку, содержащую ЭДТА-К2. Хранение образцов крови и ДНК осуществлялось при -80°C вплоть до момента исследования. Лабораторная работа выполнялась в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось на кремниевом сорбенте («Синтол», Россия). Генотипирование проводилось методом ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real-Time System с ПО CFX Manager версии 3 (BioRad, США) с использованием коммерческих наборов реагентов («Синтол»; «ТестГен», Россия).

Статистическая обработка результатов выполнена при помощи стандартного пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0. Качественные показатели отражены в виде абсолютных величин (n) и процентных долей (%). Распределение частот генотипов исследованных фармакогенетических маркеров было проверено на соответствие уравнению Харди – Вайнберга. Для выявления различий при распределении частот изучаемых полиморфизмов между группами и оценки их статистической значимости использован критерий χ^2 , при малом количестве наблюдений рассчитан точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми показателями проведен расчет отношения шансов (OR) развития события с 95 % доверительным интервалом (CI). Значимость выявленных различий и взаимосвязей во всех видах анализа была принята при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Клинические данные пациентов

В исследование был включен 61 пациент, 24 мужчины (39,34%) и 37 женщин (60,65%), медиана возраста составила 64,0 [59,0-70,0] лет. Пациенты имели сопутствующие заболевания: артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца (50 (81,9% пациентов), язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе (6 (9,8%) пациентов), сахарный диабет 2 типа (5 (8,1%) пациентов), бронхиальную астму/ хроническую обструктивную болезнь легких (4 (6,5%) пациента), хроническую болезнь почек (2 (3,2%) пациента), ревматоидный полиартрит (1 (1,6%) пациент, эндопротезирование выполнено по поводу коксартроза), по поводу чего на амбулаторном и стационарном этапах принимали следующие лекарственные препараты: омепразол (52 (85,2%) пациентов), ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы (42 (68,8%) пациентов), статины (15 (24,5%) пациентов), клопидогрел/тикагрелор (13 (21,3%) пациентов), ацетилсалициловая кислота (12 (19,6%) пациентов), противодиабетические препараты (бигуаниды, ингибиторы Na⁺-глюкозного котранспортера 2 типа) (5 (8,1%) пациентов), глюкокортикостероиды (метилпреднизолон, флутиказон) (4 (6,5%) пациентов), метотрексат (1 (1,6% пациентов).

Среди 61 исследуемого прием НПВП на стационарном и амбулаторном этапе был у 51 пациента, только амбулаторно - у 10 пациентов. На стационарном этапе 51 пациент получил обезболивание препаратами группы НПВП - кеторолак был назначен 28 пациентам, кетопрофен - 23 пациентам. Препараты были назначены в виде внутримышечных и/или внутривенных инъекций, средняя длительность терапии составляла $5,05 \pm 2,15$ суток. 10 пациентам не назначались НПВП после операции, назначался лишь трамадол.

У всех из 61 пациента показанием к назначению НПВП на догоспитальном этапе был хронический болевой синдром по поводу деформирующего кокс- или гонартроза.

Полная характеристика демографических и клинико-лабораторных данных пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов исследования

Table 1. Clinical characteristics of patients

Параметр	Общая выборка	
	Среднее	Стандартное отклонение
Возраст, лет	63,83	10,31
Женский пол	37 (n)	-
Гемоглобин, г/л	134,50	17,93
Тромбоциты, 10^9 /л	259,72	65,31
Эритроциты, 10^{12} /л	4,44	0,47
Лейкоциты, 10^9 /л	7,50	2,25
Креатинин, мкмоль/л	100,93	22,95
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	60,39	15,94
АСТ, МЕ/л	29,13	14,81
АЛТ, МЕ/л	26,73	18,50
Общий белок, г/л	70,71	6,59
Оценка по ЦРШ		
1 сутки	6,83	2,35
2 сутки	4,65	2,10
3 сутки	3,94	2,13
4 сутки	3,64	2,48
5 сутки	2,73	1,22
Средний уровень боли за 5 дней	4,91	1,73
Морфиновый эквивалент за 5 дней	27,50	7,94

Результаты генотипирования пациентов

Данные распределения генотипов представлены в табл. 2.

Таблица 2. Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов
Table 2. Results of the genotyping of the patients

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов, абс.(%)	Частота встречаемости аллелей, %	
				С	Т
CYP2C9	CYP2C9*2 rs1799853	СС	48 (78,7)	С (88,5)	Т (11,5)
		СТ	12 (19,7)		

		TT	1 (1,6)		
<i>CYP2C9</i>	<i>CYP2C9</i> *3 rs1057910	AA	57 (93,4)	A (96,7)	C (3,3)
		AC	4 (6,6)		
<i>PTGS2</i>	rs20417	CC	38 (62,3)	C (78,7)	G (21,3)
		CG	20 (32,8)		
		GG	3 (4,9)		
<i>PTGS1</i>	rs10306135	AA	39 (63,9)	A (78,7)	T (21,3)
		AT	18 (29,5)		
		TT	4 (6,6)		
<i>PTGS1</i>	rs12353214	CC	40 (65,6)	C (82,0)	T (18,0)
		CT	20 (32,8)		
		TT	1 (1,6)		
<i>CYP2C8</i>	rs10509681	TT	51 (83,6)	T (91,0)	C (9,0)
		TC	9 (14,8)		
		CC	1 (1,6)		
<i>CYP2C8</i>	rs11572080	CC	51 (83,6)	C (91,8)	T (8,2)
		CT	10 (16,4)		
<i>ABCB1</i>	rs1045642	CC	16 (26,2)	C (50,8)	T (49,2)
		CT	30 (49,2)		
		TT	15 (24,6)		
<i>OPRM1</i>	rs1799971	AA	54 (88,52)	A (93,4)	G (6,6)
		AG	6 (9,84)		
		GG	1 (1,64)		
<i>COMT</i>	rs4680	GG	17 (27,9)	G (49,2)	A (50,8)
		GA	26 (42,6)		
		AA	18 (29,5)		

<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*4</i> rs3892097	GG	40 (65,6)	G (82,8)	A (17,2)
		GA	21 (34,4)		
<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*6</i> rs5030655	AA	60 (98,4)	A (99,2)	delA (0,8)
		A/delA	1 (1,6)		
<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*10</i> rs1065852	CC	39 (63,9)	C (82,0)	T (18,0)
		CT	22 (36,1)		
<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*41</i> rs28371725	CC	53 (86,9)	C (93,4)	T (6,6)
		CT	8 (13,1)		
<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*9</i> rs5030656	AAG/A AG	60 (98,4)	AAG (99,2)	delAAG (0,8)
		AAG/d elAAG	1 (1,6)		
<i>C3orf20</i>	rs12496846	AA	29 (47,5)	A (66,4)	G (33,6)
		AG	23 (37,7)		
		GG	9 (14,8)		

Распределение аллелей и генотипов по всем изучаемым полиморфизмам соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$), за исключением rs4680 *COMT* ($\chi^2 = 9,5$, $p = 0,001$).

Интерпретация диплотипов и фенотипов по *CYP2C9* проводилась в соответствии с рекомендациями Консорциума по клинической фармакогенетике (табл. 3) [4]

Таблица 3. Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*

Table 3. *CYP2C9* diplotype and phenotype assignment

Генотип по <i>CYP2C9*2</i> rs1799853	Генотип по <i>CYP2C9*3</i> rs1057910	Диплотип	Фенотип, предсказанный на основе генотипов
CC	AA	<i>CYP2C9*1/*1</i>	нормальные метаболизаторы
CT	AA	<i>CYP2C9*1/*2</i>	промежуточные

			метаболизаторы с ИА 1,5
ТТ	АА	<i>CYP2C9</i> *2/*2	промежуточные метаболизаторы с ИА 1
СС	АС	<i>CYP2C9</i> *1/*3	промежуточные метаболизаторы с ИА 1
СТ	АС	<i>CYP2C9</i> *2/*3	медленные метаболизаторы
СС	СС	<i>CYP2C9</i> *3/*3	медленные метаболизаторы

Пациенты были разделены на 3 группы по предсказанному фенотипу на основе диглотипа и индекса активности (ИА) по *CYP2C9* (табл. 4).

Таблица 4. Распределение пациентов по диглотипу и фенотипу по *CYP2C9*
Table 4. *CYP2C9* diplotype and predicted phenotype of the patients

Диглотип	Индекс активности	Количество пациентов, абс.(%)	Фенотип по <i>CYP2C9</i> , предсказанный по диглотипу
<i>CYP2C9</i> *1/*1	2	44 (72,1)	нормальные метаболизаторы
<i>CYP2C9</i> *1/*2	1,5	12 (19,7)	промежуточные метаболизаторы с ИА 1,5
<i>CYP2C9</i> *1/*3, <i>CYP2C9</i> *2/*2 (n=1)	1	5 (8,2)	промежуточные метаболизаторы с ИА 1

Также, с учетом диглотипа, ИА, а также предполагаемого фенотипа по *CYP2D6* [18], пациенты были распределены на группы нормальных (39 пациентов, 63,9%) и промежуточных метаболизаторов (22 пациента, 36,1%) по *CYP2D6*.

Ассоциативный анализ – уровень боли, количество потребляемых опиоидных анальгетиков

При оценке ассоциации интенсивности болевого синдрома и наличием полиморфизмов по *CYP2C9* были получены статистически значимые

результаты: у пациентов с генотипом АС по *CYP2C9*3* был статистически значимо менее выраженный болевой синдром в 1 сутки в п/о периоде, а также более низкая потребность в опиоидах в течение всей госпитализации, чем у носителей генотипа АА (табл.5). При этом нужно отметить, что пациенты с генотипом АА по *CYP2C9*3* были значимо старше пациентов с генотипом АС (64,87 против 49,00 лет, $p=0,002$). Других статистически значимых различий по клиническим и лабораторным показателям между данными группами обнаружено не было.

Таблица 5. Интенсивность послеоперационного болевого синдрома по ЦРШ и потребность в опиоидах в зависимости от наличия полиморфизма *CYP2C9*3* (rs1057910) у пациентов

Table 5. The intensity of postoperative pain based on the numeric rating scale and *CYP2C9*3*

Балл по ЦРШ	Генотип по <i>CYP2C9*3</i>		p
	АА	АС	
1 сутки	7,0±2,3	4,5±1,0	0,03
2 сутки	4,7±2,1	3,3±0,5	0,26
3 сутки	3,9±2,1	3,6±1,5	0,81
4 сутки	3,5±2,5	4,5±2,1	0,61
5 сутки	2,8±1,7	3,1±1,09	0,79
Морфиновый эквивалент за 5 дней	28,0±7,4	20,0±11,5	0,04

В отношении *CYP2C9*2* статистически значимых различий в интенсивности болевого синдрома у пациентов с генотипом СС против пациентов с генотипами СТ+ТТ в 1 (6,86 против 6,80, $p=0,93$), 2 (4,77 против 4,30, $p=0,53$), 3 (4,16 против 3,22, $p=0,25$), 4 (4,00 против 1,75, $p=0,09$) и 5 (10,61 против 3,00, $p=0,79$) сутки п/о периода, а также в морфиновом эквиваленте (27,29 против 29,09, $p=0,50$) обнаружено не было.

При сравнении пациентов по группам фенотипов по *CYP2C9* были выявлены значимые различия в отношении уровня боли и потребности в опиоидных анальгетиках, выраженных в морфиновом эквиваленте. Так, пациенты - промежуточные метаболитаторы с ИА 1 испытывали наименьшую боль

(4,8±1,1) в первые сутки после операции по сравнению с группой нормальных метаболизаторов (7,1±2,3, p=0,03) и меньше нуждались в дополнительном назначении опиоидных анальгетиков в период госпитализации по сравнению с промежуточными метаболизаторами с ИА 1,5 (20,4±9,9 против 29,1±5,8, p=0,01).

Пациенты, относящиеся к указанным фенотипическим группам, были сопоставимы по всем клинико-демографическим и лабораторным данным, за исключением возраста – пациенты, относящиеся к нормальным метаболизаторам по *CYP2C9*, оказались старше, чем пациенты из группы промежуточных метаболизаторов с ИА 1 (65,7 ± 9,8 против 52,8 ± 11,47 лет, p=0,008), а также за исключением уровня тромбоцитов в общем анализе крови при поступлении (249,2±66,7 против 319,0 ± 55,110⁹/л, p=0,02).

У пациентов с генотипом СС по rs1045642 *ABCB1* была менее выражена боль на 5 сутки п/о периода по сравнению с носителями генотипа СТ (1,5±0,7 против 3,7±1,2, p=0,04). Необходимо отметить, что пациенты с генотипами СС и СТ были сопоставимы по всем клинико-демографическим и лабораторным характеристикам.

В отношении rs1799971 *OPRM1* показано, что пациенты с генотипами АА и АG+GГ не различались по уровню боли в послеоперационном периоде, тем не менее, различались по единицам морфинового эквивалента: пациентам с генотипом АА потребовалось больше опиоидов в п/о периоде, чем пациентам с генотипами АG+GГ (28,4±7,1 против 21,6±9,8, p=0,03). Группы пациентов с генотипами АА и АG+GГ по rs1799971 *OPRM1* были сопоставимы по клинико-демографическим и лабораторным параметрам.

В отношении полиморфизма *C3orf20* rs12496846 были обнаружены значимые различия между группами: пациенты с генотипом GГ имели более выраженную боль на 4 сутки в п/о периоде (6,0 ± 1,41) в сравнении с пациентами с генотипом АА (2,60 ± 1,50), p=0,002.

Не было выявлено значимых ассоциаций между носительством rs11572080 и rs10509681 гена *CYP2C8*, rs10306135 и rs12353214 гена *PTGS1*, rs20417 гена

PTGS2, rs3892097, rs1065852, rs28371725, rs5030656 гена *CYP2D6*, rs4680 гена *COMT* и выраженностью боли в раннем п/о периоде, а также единицами морфинового эквивалента на протяжении госпитализации ($p > 0,05$).

Обсуждение. По современным данным, необходимость в проведении операций по эндопротезированию ТБС к 2030 году возрастет на 174%, а коленного сустава - на 673% [22]. Достижение оптимального контроля болевого синдрома после операций по эндопротезированию крупных суставов является приоритетным как для оперирующих хирургов, так и для пациентов [23]. Обществом по ускоренному восстановлению после операций (ERAS) были разработаны и внедрены рекомендации по мультимодальной анальгезии, включающей в себя в качестве первой линии терапии - применение НПВП в сочетании с парацетамолом [2]. Иностранцами коллегами были проанализированы 60 рандомизированных контролируемых исследований, из которых в более чем половине применялись НПВП и было выявлено статистически значимое уменьшение потребление морфина при добавлении НПВП в схему терапии, а также наблюдалось снижение развития НР, связанных с использованием опиоидов, таких как тошнота и рвота [24]. Таким образом, НПВП в послеоперационной терапии боли обладают «опиоид-сберегающим» эффектом, повышают эффективность и безопасность обезболивания [25].

Настоящее исследование было недостаточно масштабным для формирования однозначных выводов, однако были получены важные закономерности, требующие дальнейшего уточнения.

Было определено, что генетические особенности пациентов были ассоциированы с уровнем боли пациентов и потребностью в опиоидных анальгетиках, а именно наличие полиморфизма *CYP2C9*3* (rs1057910) было связано с меньшей выраженностью боли в первые сутки п/о, а также меньшим показателем морфинового эквивалента в течение всего периода госпитализации. Это вероятно связано с генетически обусловленным

снижением метаболической активности фермента CYP2C9, замедлением биотрансформации НПВП, и увеличением плазменной концентрации НПВП [4]. В данном случае в послеоперационном периоде применялись кеторолак и кетопрофен, для которых роль фермента CYP2C9 в биотрансформации остается спорной (для кетопрофена) и считается незначимой (для кеторолака) [4]. Подобные результаты в отношении кетопрофена и кеторолака и CYP2C9 были получены ранее в работах с участием нашего коллектива и требуют дальнейшего подтверждения [15,26]. При анализе результатов в отношении полиморфизма rs179985 по CYP2C9 (CYP2C9*2) не было выявлено статистически значимых различий в интенсивности боли между носителями различных генотипов, что может быть связано с тем, что данный полиморфизм вызывает снижение функции одноименного фермента, в то время как CYP2C9*3 обуславливает полное отсутствие его функции [4]. Одновременно с этим в нашем исследовании было выявлено, что пациенты с генотипами CYP2C9*1/*3 и CYP2C9*2/*2, которые относятся к “промежуточным” метаболитаторам с индексом активности 1, то есть с выраженным снижением активности фермента, также имели менее выраженную боль в первые сутки п/о периода и меньшую потребность в опиоидных анальгетиках, что обусловлено в наибольшей степени вкладом полиморфизма CYP2C9*3 (из 5 пациентов этой группы 4 имели генотип CYP2C9*1/*3, и 1 пациент – генотип CYP2C9*2/*2). Пациентам с указанными диплотипами рекомендована терапия альтернативными препаратами из группы НПВП, чей метаболизм не связан с ферментом CYP2C9, либо прием минимальных рекомендованных инструкцией доз НПВП, имеющих наиболее короткий период полувыведения [4].

Известно, что CYP2D6 является основным ферментом превращения трамадола в активный метаболит, оказывающий обезболивающее действие [17,23]. В нашем исследовании не было обнаружено значимых ассоциаций между интенсивностью болевого синдрома и наличием полиморфизмов гена CYP2D6, что может быть связано с тем, что большинству пациентов трамадол назначался по требованию при сильной боли на фоне обезболивающей терапии НПВП и

возможная его неэффективность у носителей медленных аллельных вариантов по *CYP2D6* была неуловима. Кроме того, в исследуемой выборке не было медленных метаболизаторов по *CYP2D6*, которым рекомендовано избегать трамадол в связи с высоким риском его неэффективности.

Стоит отметить, что десять пациентов, перенесших эндопротезирование ТБС или КС, получали обезболивающую терапию лишь трамадолом без НПВП, что можно считать нерациональной тактикой при отсутствии противопоказаний к НПВП. Также нерациональным послеоперационным обезболиванием стоит считать практику не-назначения парацетамола в дополнении к использованным НПВП (мультимодальная анальгезия) [27, 28, 29]. Ещё одним ограничением данного исследования является неоптимальная длительность назначения парентеральных форм кетопрофена и кеторолака у части пациентов (в среднем $5,05 \pm 2,15$ суток), противоречащая инструкциям по медицинскому применению данных препаратов. Исследование происходило без вмешательства в назначаемую пациентам терапию, тем не менее, корректной тактикой в данном случае можно считать переход на пероральные формы препаратов на 2-3 сутки после операции с дальнейшим соблюдением длительности приема кеторолака (не более 5 дней).

Меньшее количество единиц морфинового эквивалента в нашем исследовании было связано с носительством полиморфизма rs1799971 *OPRM1*, что противоречит данным о том, что указанный полиморфизм связан с меньшей эффективностью обезболивания опиоидами и большим количеством потребляемых опиоидных анальгетиков, в частности, морфином, тем не менее, данные по указанному маркеру противоречивы в целом, а также в отношении трамадола [17, 25, 30]. В нашей работе данные получены на малочисленной (7 человек) группе носителей полиморфизма rs1799971 *OPRM1* и требуют дальнейшего уточнения.

Кроме того, носители генотипа СТ по rs1045642 гена *ABCB1* имели достоверно более выраженный болевой синдром на пятые сутки п/о периода в сравнении с пациентами с генотипом СС. Известно, что ген *ABCB1* кодирует Р-

гликопротеин, являющийся мембранным транспортером, присутствующим в различных тканях организма и отвечающим за активный транспорт ксенобиотиков, являющихся его субстратами, из внутриклеточного во внеклеточное пространство для дальнейшего выведения, и его вероятными субстратами являются кетопрофен, а также опиоидные анальгетики морфин, фентанил, метадон [16, 20]. Наличие полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* связано со снижением экспрессии Р-гликопротеина на поверхности клеток и накоплением его субстратов. Таким образом, наши результаты являются предварительными и противоречат вышеописанной гипотезе в отношении предполагаемой большей эффективности кетопрофена у носителей данного полиморфизма и требуют дальнейшего уточнения роли гликопротеина Р в ответе на терапию кетопрофеном и другими НПВП и опиоидными анальгетиками.

В нашем исследовании у пациентов был проанализирован полиморфизм rs12496846 гена *C3orf20*. Было выявлено, что носительство генотипа GG связано с более выраженным болевым синдромом, что было подтверждено в работе Nishizawa D et al. По данным авторов, аллель G был связан со сниженной чувствительностью к опиоидным анальгетикам, что служило предиктором потребности в увеличении анальгезии [31].

Заключение. Нами получено, что уровень боли в послеоперационном периоде и количество потребляемых опиоидных анальгетиков после эндопротезирования коленных или тазобедренных суставов были ассоциированы с фармакогенетическими особенностями пациентов по rs1057910 *CYP2C9*, rs1045642 гена *ABCB1*, rs1799971 гена *OPRM1* и rs12496846 *C3orf20*.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Halawi MJ, Grant SA, Bolognesi MP. Multimodal Analgesia for Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics*. 2015;38(7):e616-e625. doi:10.3928/01477447-20150701-61
2. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, et al. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin*. 2017 Jun;35(2):e115-e143. doi: 10.1016/j.anclin.2017.01.018.
3. Hijos-Mallada G, Sostres C, Gomollón F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;45(3):215-222. English, Spanish. doi:10.1016/j.gastrohep.2021.06.003. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34157367
4. Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Aug;108(2):191-200. doi: 10.1002/cpt.1830.
5. Zobdeh F, Eremenko II, Akan MA. Pharmacogenetics and Pain Treatment with a Focus on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Antidepressants: A Systematic Review. *Pharmaceut*. 2022 Jun 1;14(6):1190. doi: 10.3390/pharmaceutics14061190.
6. Figueiras A; Estany-Gestal A; Aguirre C, et al. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogen. and Genomics*. 2016 Feb;26(2):p 66-73. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000186
7. Macías Y, Gómez TJ, García-Martín E, et al. An update on the pharmacogenomics of NSAID metabolism and the risk of gastrointestinal bleeding. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicol*. 2020; 16(4), 319–332. doi.org/10.1080/17425255.2020.1744563
8. Głównka F, Karaźniewicz-Łada M, Grześkowiak E et al. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers in wild type of Cyp 2c8 and Cyp 2c9 patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 36, 167–173 (2011). <https://doi.org/10.1007/s13318-011-00411>

9. David Rodrigues A. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab Dispos.* 2005 Nov;33(11):1567-75. doi: 10.1124/dmd.105.006452. Epub 2005 Aug 23. PMID: 16118328.
10. Ngo Suong NT, Addison Caitlin J. Are COX-2 Selective NSAIDs Associated with Less GI, Renal, and Cardiovascular Side Effects: Evidence from Animals Treated with NSAIDs. *Annual Research & Review in Bio.* 2018;29 (6). pp. 1-8. ISSN 2347565X.
11. Minhajul A, Ashish S, Noopur S, et al Design, classification, and adverse effects of NSAIDs: A review on recent advancements. *Bioorg. & Med. Chem.* 2024;Vol. 112doi.org/10.1016/j.bmc.2024.117899.
12. Calvo AM, Zupelari-Gonçalves P, Dionísio TJ, et al. Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8*3 and CYP2C9. *J Pain Res.* 2017; Jul 6;10:1581-1589. doi: 10.2147/JPR.S138147.
13. Morton PG, Tarvin L. The Pain Game: pain assessment, management, and related JCAHO standards. Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations. *J Contin Educ Nurs.* 2001 Sep-Oct;32(5):223-7; quiz 238-9. doi: 10.3928/0022-0124-20010901-09.
14. Forgerini M, Urbano G, de Nadai TR, et al. Genetic Variants in PTGS1 and NOS3 Genes Increase the Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding: A Case-Control Study. *Front Pharmacol.* 2021 Jul 5;12:671835. doi: 10.3389/fphar.2021.671835.
15. Sychev DA., Morozova TE, Shatskiy DA, et al. "Effect of CYP2C9, PTGS-1 and PTGS-2 gene polymorphisms on the efficiency and safety of postoperative analgesia with ketoprofen" *Drug Metabolism and Personalized Therapy.* 2022; 37 (4): 361-368. doi: 10.1515/dmpt-2021-0222.
16. Mejía-Abril G, Zubiaur P, Navares-Gómez M, et al. Dexketoprofen Pharmacokinetics is not Significantly Altered by Genetic Polymorphism. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 29;12:660639. doi: 10.3389/fphar.2021.660639.
17. Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes

- and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Oct;110(4):888-896. doi: 10.1002/cpt.2149.
18. Dean L, Kane M. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype. 2015 Sep 10 [updated 2025 Jan 17]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012–. PMID: 2852036
19. Firfirey F, September A, Shamley D. ABCB1 and OPRM1 Single-Nucleotide Polymorphisms Collectively Modulate Chronic Shoulder Pain and Dysfunction in South African Breast Cancer Survivors. *Pharmacogen.* 2022 Jun;23(9):513-530. doi: 10.2217/pgs-2022-0020.
20. Anna KM Persson, Fatimah DPettersson, Jonas Å. Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Pain Sensitivity After Laparoscopic Cholecystectomy. *Pain Med.* 2018, Jun. 19(6): 1271–1279
21. Nishizawa D, Nagashima M, Kasai S, et al. Associations between the C3orf20 rs12496846 Polymorphism and Both Postoperative Analgesia after Orthognathic and Abdominal Surgeries and C3orf20 Gene Expression in the Brain. *Pharmaceut.* 2022; 14, 727. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040727>
22. Halawi MJ, Grant SA, Bolognesi MP. Multimodal Analgesia for Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics.* 2015 Jul 1;38(7):e616-25. doi: 10.3928/01477447-20150701-61
23. Hamilton WG. et al. Prospective Randomized Study Using Pharmacogenetics to Customize Postoperative Pain Medication Following Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthr.*;37(6), 76 - S81
24. Chang RW, Tompkins DM, Cohn SM. Are NSAIDs Safe? Assessing the Risk-Benefit Profile of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Postoperative Pain Management. *The American Surg.* 2021;87(6):872-879. doi:10.1177/0003134820952834
25. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56:1–29.

- Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskie rekomendatsii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. [Clinical guidelines. Rheumatology Science and Practice]. 2018;56:1–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
26. Muradian A, Sychev D, Blagovestnov D, et al. The effect of CYP2D6 and CYP2C9 gene polymorphisms on the efficacy and safety of the combination of tramadol and ketorolac used for postoperative pain management in patients after video laparoscopic cholecystectomy. *Drug Metab Pers Ther*. 2022;37(1):27–34. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2021-0112>
27. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
28. Lavand'homme PM, Kehlet H, Rawal N, et al. PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA). Pain management after total knee arthroplasty: PROcedure SPECific Postoperative Pain Management recommendations. *Eur J Anaesthesiol*. 2022 Sep 1;39(9):743-757. doi: 10.1097/EJA.0000000000001691
29. Овечкин АМ, председатель рабочей группы. Послеоперационное обезболивание. Методические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2019. С. 3-51. [Ovechkin AM. Chairman of the working group. Postoperative anesthesia. In *Metodicheskie rekomendatsii. Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya «Federatsiya anesteziologov i reanimatologov»*, 2019. P. 3-51.]
30. Liu YC, Wang WS. Human mu-opioid receptor gene A118G polymorphism predicts the efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (ultracet) in oxaliplatin-induced painful neuropathy. *Cancer* 118, 1718-25 (2012) doi: 10.1002/cncr.26430.

31.Nishizawa D, Nagashima M, Kasai S, et al. Associations between the C3orf20 rs12496846 Polymorphism and Both Postoperative Analgesia after Orthognathic and Abdominal Surgeries and C3orf20 Gene Expression in the Brain. *Pharmaceutics*. 2022 Mar 28;14(4):727.doi: 10.3390/pharmaceutics14040727.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.02.2025/15.04.2025/16.04.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда №23-75-01137 (<https://rscf.ru/project/23-75-01137/>).

Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation, project No. 23-75-01137 (<https://rscf.ru/en/project/23-75-01137/>).

There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Жирякова А.С. <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>

Денисенко Н.П. <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

Тучкова С.Н. <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>

Петрухина А.С. <https://orcid.org/0000-0002-7527-1038>

Крюков А.В. <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>

Сычев И.В. <https://orcid.org/0000-0003-0227-2651>

Мирзаев К.Б. <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

Аверков О.В. <https://orcid.org/0000-0002-3010-755X>

Вечорко В.И. <https://orcid.org/0000-0003-3568-5065>

Филатов Е.О. <https://orcid.org/0009-0004-6323-1364>

Сычев Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>