

Фармакогенетические аспекты эффективности применения нестероидных противовоспалительных препаратов и опиоидных анальгетиков для послеоперационного обезболивания после эндопротезирования крупных суставов

Жирыкова 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, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
³Россия, 430005, Саранск, ул. Большевикская, 68; ⁴Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Цель исследования – изучить возможную взаимосвязь генетических, клинико-лабораторных, демографических параметров с уровнем боли в раннем послеоперационном (п/о) периоде, потребностью в опиоидных анальгетиках, а также симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, перенесших первичное эндопротезирование коленного (КС) или тазобедренного (ТБС) сустава.

Материал и методы. В исследование включен 61 пациент, госпитализированный для эндопротезирования ТБС или КС. В п/о периоде проводилась обезболивающая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (кетопрофеном или кеторолаком), трамадол назначался «по требованию». У всех пациентов оценивались уровень боли по числовой рейтинговой шкале через 1–5 дней после операции, а также количество использованных опиоидных анальгетиков за время госпитализации. Полиморфизмы генов CYP2C9, CYP2C8, PTGS1, PTGS2, ABCB1, CYP2D6, OPRM1, COMT, C3orf20 определялись с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. У пациентов с генотипом АС по CYP2C9*3 по сравнению с носителями генотипа АА отмечены менее выраженная боль в 1-е сутки после операции ($4,5 \pm 1,0$ и $7,0 \pm 2,3$ балла соответственно; $p=0,03$), а также меньшая потребность в опиоидах в течение госпитализации ($20,0 \pm 11,5$ и $28,0 \pm 7,4$ ед. морфинового эквивалента; $p=0,04$). У пациентов с генотипом СС по rs1045642 гена ABCB1 по сравнению с носителями генотипа СТ была менее выражена боль на 5-е сутки после операции ($1,5 \pm 0,7$ и $3,7 \pm 1,2$; $p=0,04$). Пациентам с генотипом АА по rs1799971 гена OPRM1 в п/о периоде потребовалось больше опиоидов, чем пациентам с генотипом АГ + GG ($28,4 \pm 7,1$ и $21,6 \pm 9,8$ ед. морфинового эквивалента; $p=0,03$). Пациенты с генотипом GG по rs12496846 гена C3orf20 имели более выраженную боль на 4-е сутки после операции ($6,0 \pm 1,41$), чем пациенты с генотипом АА ($2,60 \pm 1,50$), $p=0,002$.

Заключение. После эндопротезирования ТБС и КС интенсивность боли и/или количество использованных опиоидных анальгетиков были ассоциированы с фармакогенетическими особенностями пациентов по CYP2C9, ABCB1, OPRM1 и C3orf20.

Ключевые слова: эндопротезирование; послеоперационная боль; обезболивание; фармакогенетика; нестероидные противовоспалительные препараты; опиоидные анальгетики.

Контакты: Анна Сергеевна Жирыкова; mya1017@yandex.ru

Для ссылки: Жирыкова 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 после эндопротезирования крупных суставов. Современная ревматология. 2025;19(3):40–47. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-40-47

Pharmacogenetic aspects of the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioid analgesics for postoperative pain relief 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

¹City Clinical Hospital No.15 named after O.M. Filatov, Moscow Healthcare Department, Moscow;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk; ⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹23, Veshnyakovskaya Street, Moscow 111539, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia;

³68, Bolshevistskaya Street, Saransk 430005, Russia; ⁴1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia

Objective: to investigate possible associations between genetic, clinical, laboratory, and demographic parameters and the level of pain in the early postoperative (p/o) period, the need for opioid analgesics, and gastrointestinal symptoms in patients who underwent primary total knee (TKR) or hip replacement (THR).

Material and methods. Sixty-one patients hospitalized for THR or TKR were included in the study. P/o pain relief was achieved using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – ketoprofen or ketorolac – with tramadol prescribed "on demand." Pain was assessed in all patients using the numeric rating scale (NRS) on postoperative days 1–5. The amount of opioid analgesics used during hospitalization was recorded. Gene polymorphisms of CYP2C9, CYP2C8, PTGS1, PTGS2, ABCB1, CYP2D6, OPRM1, COMT, and C3orf20 were analyzed using real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. Patients with the AC genotype of CYP2C9*3 experienced less intense pain on postoperative day 1 (4.5 ± 1.0 vs. 7.0 ± 2.3 ; $p=0.03$) and required fewer opioids during hospitalization (20.0 ± 11.5 vs. 28.0 ± 7.4 morphine equivalent units; $p=0.04$) compared to those with the AA genotype. Carriers of the CC genotype of the rs1045642 polymorphism of the ABCB1 gene reported less pain on day 5 (1.5 ± 0.7 vs. 3.7 ± 1.2 ; $p=0.04$) than those with the CT genotype. Patients with the AA genotype of rs1799971 in the OPRM1 gene required more opioids in p/o period than those with AG + GG genotypes (28.4 ± 7.1 vs. 21.6 ± 9.8 morphine equivalent units; $p=0.03$). Patients with the GG genotype of rs12496846 in the C3orf20 gene experienced more intense pain on p/o day 4 (6.0 ± 1.41) than those with the AA genotype (2.60 ± 1.50 ; $p=0.002$).

Conclusion. Following THR and TKR, pain intensity and/or opioid use were associated with patients' pharmacogenetic profiles in CYP2C9, ABCB1, OPRM1, and C3orf20.

Keywords: total joint arthroplasty; postoperative pain; pain management; pharmacogenetics; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; opioid analgesics.

Contact: Anna Sergeevna Zhiryakova; mya1017@yandex.ru

For reference: Zhiryakova AS, Denisenko NP, Tuchkova SN, Petrukhina AS, Kryukov AV, Sychev IV, Mirzaev KB, Averkov OV, Vechorko VI, Filatov EO, Sychev DA. Pharmacogenetic aspects of the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioid analgesics for postoperative pain relief after total joint arthroplasty. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal* 2025;19(3):40–47. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-40-47

Внедрение в рутинную практику тотального эндопротезирования суставов – одно из важнейших достижений современной ортопедической хирургии [1]. Как и любая реконструктивная операция, эндопротезирование тазобедренных (ТБС) и коленных (КС) суставов сопровождается выраженной послеоперационной (п/о) болью [1]. Неадекватное обезболивание в раннем и позднем п/о периоде может повлечь за собой несвоевременную активизацию, замедление процесса реабилитации, что увеличивает длительность госпитализации, повышает риск возникновения инфекционных и тромботических осложнений, а также способствует развитию хронической боли [1]. Согласно рекомендациям, касающимся основных компонентов 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 нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парацетамола, в случае их неэффективности к терапии добавляют опиоиды в режиме «по требованию» [2].

В группу НПВП входят многочисленные лекарственные препараты с разнородной химической структурой, но с общим механизмом фармакологического действия, основанным на ингибировании биосинтеза простагландинов из арахидоновой кислоты под действием фермента циклооксигеназы [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 (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium), в соответствии с определенными генотипами фенотип пациента можно предположить по CYP2C9: «нормальные» метаболизаторы соответствуют диглотипу CYP2C9*1/*1, «промежуточные» метаболизаторы – диглотипам CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*2 или другим более редким, а «медленные» метаболизаторы, – это, например, лица с диглотипами CYP2C9*2/*3 или CYP2C9*3/*3 [4]. Кроме того, «промежуточные» метаболизаторы подразделяются на две 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 ИА 1,5 и «нормальные» метаболизаторы по CYP2C9 характеризуются схожими показателями ответа на НПВП, для пациентов этих групп Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики рекомендовано применение стандартных доз НПВП. Пациенты, относящиеся к группе «промежуточных» метаболизаторов с ИА 1, отличаются замедленной скоростью биотрансформации НПВП и более высоким риском неблагоприятных реакций (НР), поэтому для них, как и для «медленных» метаболизаторов по CYP2C9, разработаны рекомендации по персонализации терапии некоторыми НПВП с использованием сниженных доз или альтернативно метаболизирующихся препаратов этой группы [4].

В настоящее время проведены исследования влияния полиморфизмов гена *CYP2C9* на фармакокинетику отдельных НПВП и на развитие НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако недостаточно работ, посвященных изучению связи генотипа пациента по *CYP2C9* и обезболивающего эффекта НПВП [5–12]. Необходимо также изучить роль негенетических факторов (возраст, пол, сопутствующие заболевания, особенности хирургического вмешательства, совместно принимаемые лекарственные средства) в ответе на эффективность обезболивающей терапии у пациентов после эндопротезирования КС или ТБС.

Цель исследования – оценить возможную взаимосвязь генетических, клинико-лабораторных, демографических параметров с уровнем боли в раннем п/о периоде, потребностью в опиоидных анальгетиках, а также с симптомами со стороны ЖКТ у пациентов, перенесших первичное эндопротезирование КС или ТБС.

Материал и методы

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

Открытое проспективное обсервационное исследование проводилось в течение 9 мес (с февраля по октябрь 2023 г.) и включало визит перед операцией и стационарный этап. В исследование отобран 61 пациент, проходивший стационарное лечение в травматологическом отделении №1 ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы».

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола старше 18 лет; длительная боль; амбулаторный прием НПВП >1 мес; наличие коксартроза и/или гонартроза, по поводу которого пациенты госпитализированы в стационар для проведения планового эндопротезирования ТБС или КС.

Критерий не включения: наличие противопоказаний к применению НПВП, регламентированных в утвержденных Минздравом России инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

Врачом-исследователем был проведен подробный сбор фармакологического анамнеза, а также данных о сопутствующей патологии и терапии. Для оценки интенсивности боли в п/о периоде (с 1-х по 5-е сутки) использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ), где 0 – нет боли, а 10 – невыносимая боль. Всем пациентам выполняли стандартное п/о 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 наличии потребности в дополнительном обезболивании. Количество трамадола, использованного при жалобах на боль в течение всего времени госпитализации, было суммировано и пересчитано в эквивалент морфина для внутривенного введения: 100 мг трамадола были эквивалентны 10 мг морфина, что принято за универсальные единицы для учета потребленных опиоидных анальгетиков [13]. Исследование проходило без вмешательства врача-исследователя в назначение обезболивающей терапии.

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Показатель	Значение
Возраст, годы	63,83±10,31
Женский пол, п	37
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
Боль по ЧРШ:	
1-е сутки	6,83±2,35
2-е сутки	4,65±2,10
3-и сутки	3,94±2,13
4-е сутки	3,64±2,48
5-е сутки	2,73±1,22
Средний уровень боли за 5 дней	4,91±1,73
Морфиновый эквивалент за 5 дней, ед.	27,50±7,94

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$, если не указано иначе. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

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 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].

Венозную кровь из локтевой вены собирали в вакуумную пробирку, содержащую ЭДТА-К2. Хранение образцов крови и ДНК осуществлялось при -80 °С вплоть до момента исследования. Лабораторная работа выполнялась в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Вы-

Таблица 2. Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов
Table 2. Genotype distribution of studied polymorphic variants

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов, n (%)	Аллель (%)	
CYP2C9	CYP2C9*2 rs1799853	CC	48 (78,7)	C (88,5)	T (11,5)
		CT	12 (19,7)		
		TT	1 (1,6)		
CYP2C9	CYP2C9*3 rs1057910	AA	57 (93,4)	A (96,7)	C (3,3)
		AC	4 (6,6)		
PTGS2	rs20417	CC	38 (62,3)	C (78,7)	G (21,3)
		CG	20 (32,8)		
		GG	3 (4,9)		
PTGS1	rs10306135	AA	39 (63,9)	A (78,7)	T (21,3)
		AT	18 (29,5)		
		TT	4 (6,6)		
PTGS1	rs12353214	CC	40 (65,6)	C (82,0)	T (18,0)
		CT	20 (32,8)		
		TT	1 (1,6)		
CYP2C8	rs10509681	TT	51 (83,6)	T (91,0)	C (9,0)
		TC	9 (14,8)		
		CC	1 (1,6)		
CYP2C8	rs11572080	CC	51 (83,6)	C (91,8)	T (8,2)
		CT	10 (16,4)		
ABCB1	rs1045642	CC	16 (26,2)	C (50,8)	T (49,2)
		CT	30 (49,2)		
		TT	15 (24,6)		
OPRM1	rs1799971	AA	54 (88,52)	A (93,4)	G (6,6)
		AG	6 (9,84)		
		GG	1 (1,64)		
COMT	rs4680	GG	17 (27,9)	G (49,2)	A (50,8)
		GA	26 (42,6)		
		AA	18 (29,5)		
CYP2D6	CYP2D6*4 rs3892097	GG	40 (65,6)	G (82,8)	A (17,2)
		GA	21 (34,4)		
CYP2D6	CYP2D6*6 rs5030655	AA	60 (98,4)	A (99,2)	delA (0,8)
		A/delA	1 (1,6)		
CYP2D6	CYP2D6*10 rs1065852	CC	39 (63,9)	C (82,0)	T (18,0)
		CT	22 (36,1)		
CYP2D6	CYP2D6*41 rs28371725	CC	53 (86,9)	C (93,4)	T (6,6)
		CT	8 (13,1)		
CYP2D6	CYP2D6*9 rs5030656	AAG/AAG	60 (98,4)	AAG (99,2)	delAAG (0,8)
		AAG/delAAG	1 (1,6)		
C3orf20	rs12496846	AA	29 (47,5)	A (66,4)	G (33,6)
		AG	23 (37,7)		
		GG	9 (14,8)		

деление геномной ДНК из цельной крови осуществлялось на кремниевом сорбенте («Синтол», Россия). Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real-Time System с ПО CFX Manager версии 3 (Bio-Rad, США) с использованием коммерческих наборов реагентов («Синтол» и «ТестГен», Россия).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью стандартного пакета прикладных программ StatSoft. Statistica

10.0. Качественные показатели отражены в виде абсолютных величин 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 – точный критерий Фишера. Для оценки связи между изучаемыми показателями рассчитано отношение шансов развития события с 95% доверительным интервалом. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические данные. В исследование был включен 61 пациент: 24 (39,34%) мужчины и 37 (60,65%) женщин, медиана возраста – 64,0 [59,0; 70,0] года. У пациентов выявлены следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца ($n=50$, 81,9%), язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе ($n=6$, 9,8%), сахарный диабет 2-го типа ($n=5$, 8,1%), бронхиальная астма / хроническая обструктивная болезнь легких ($n=4$, 6,5%), хроническая болезнь почек ($n=2$, 3,2%), ревматоидный полиартрит ($n=1$, 1,6%). На амбулаторном и стационарном этапах больные принимали следующие препараты: омепразол ($n=52$, 85,2%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы ($n=42$, 68,8%), статины ($n=15$, 24,5%), клопидогрел/тикагрелор ($n=13$, 21,3%), ацетилсалициловую кислоту ($n=12$, 19,6%), противодиабетические препараты (бигуаниды, ингибиторы Na^+ -глюкозного котранспортера 2-го типа ($n=5$, 8,1%), глюкокортикоиды ($n=4$, 6,5%), метотрексат ($n=1$, 1,6%). На стационарном и амбулаторном этапе НПВП принимал 51 из 61 больного, только на амбулаторном этапе – 10. На стационарном этапе 51 пациенту проводилось обезболивание НПВП в

виде внутримышечных и/или внутривенных инъекций: кеторолаком – 28 и кетопрофеном – 23. Средняя длительность терапии составляла $5,05 \pm 2,15$ сут. У 10 пациентов после операции НПВП не использовались, они получали только трамадол.

У всех пациентов ($n=61$) показанием к назначению НПВП на догоспитальном этапе была хроническая боль, связанная с остеоартритом ТБС или КС. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*
Table 3. Interpretation of pharmacogenetic testing results for *CYP2C9*

Генотип по <i>CYP2C9*2</i> rs1799853	Генотип по <i>CYP2C9*3</i> rs1057910	Диплотип	Фенотип, предсказанный на основе генотипов
СС	АА	<i>CYP2C9*1/*1</i>	«Нормальные» метаболизаторы
СТ	АА	<i>CYP2C9*1/*2</i>	«Промежуточные» метаболизаторы с ИА 1,5
ТТ	АА	<i>CYP2C9*2/*2</i>	«Промежуточные» метаболизаторы с ИА 1
СС	АС	<i>CYP2C9*1/*3</i>	«Промежуточные» метаболизаторы с ИА 1
СТ	АС	<i>CYP2C9*2/*3</i>	«Медленные» метаболизаторы
СС	СС	<i>CYP2C9*3/*3</i>	«Медленные» метаболизаторы

Результаты генотипирования. Данные распределения генотипов приведены в табл. 2. Распределение аллелей и генотипов по всем изучаемым полиморфизмам соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$), за исключением rs4680 *СOMT* ($p = 0,001$). Интерпретация диплотипов и фенотипов по *CYP2C9* проводилась в соответствии с рекомендациями Консорциума по клинической фармакогенетике (табл. 3) [4].

Пациенты были разделены на три группы в соответствии с предсказанным фенотипом на основе диплотипа и ИА по *CYP2C9* (табл. 4).

С учетом диплотипа, ИА, а также предполагаемого фенотипа по *CYP2D6* [18] были выделены группы «нормальных» ($n = 39, 63,9\%$) и «промежуточных» ($n = 22, 36,1\%$) метаболизаторов по *CYP2D6*.

Ассоциативный анализ – уровень боли, количество использованных опиоидных анальгетиков. У пациентов с генотипом АС по *CYP2C9*3* отмечались статистически значимо менее выраженная боль в 1-е сутки п/о периода, а также более низкая потребность в опиоидах в течение всей госпитализации, чем у носителей генотипа АА (табл. 5). При этом пациенты с генотипом АА по *CYP2C9*3* были значимо старше больных с генотипом АС (средний возраст – соответственно 64,87 и 49,00 лет; $p = 0,002$). Других статистически значимых различий

Таблица 5. Интенсивность послеоперационной боли по ЧРШ и потребность в опиоидах в зависимости от наличия полиморфизма *CYP2C9*3* (rs1057910), $M \pm SD$
Table 5. Postoperative pain intensity according to the NRS and opioid requirement by presence of *CYP2C9*3* (rs1057910), $M \pm SD$

Показатель	Генотип по <i>CYP2C9*3</i>		p
	АА	АС	
Боль по ЧРШ:			
1-е сутки	7,0±2,3	4,5±1,0	0,03
2-е сутки	4,7±2,1	3,3±0,5	0,26
3-и сутки	3,9±2,1	3,6±1,5	0,81
4-е сутки	3,5±2,5	4,5±2,1	0,61
5-е сутки	2,8±1,7	3,1±1,09	0,79
Морфиновый эквивалент за 5 дней, ед.	28,0±7,4	20,0±11,5	0,4

Таблица 4. Распределение пациентов по диплотипу и фенотипу по *CYP2C9*
Table 4. Distribution of patients by diplotype and phenotype for *CYP2C9*

Диплотип	ИА	Количество пациентов, n (%)	Фенотип по <i>CYP2C9</i> , предсказанный по диплотипу
<i>CYP2C9*1/*1</i>	2	44 (72,1)	«Нормальные» метаболизаторы
<i>CYP2C9*1/*2</i>	1,5	12 (19,7)	«Промежуточные» метаболизаторы с ИА 1,5
<i>CYP2C9*1/*3</i> , <i>CYP2C9*2/*2*</i>	1	5 (8,2)	«Промежуточные» метаболизаторы с ИА 1

*Диплотип *CYP2C9*2/*2* имелся у 1 пациента.

по клиническим и лабораторным показателям между данными группами не обнаружено.

В отношении *CYP2C9*2* статистически значимых различий по интенсивности боли у пациентов с генотипом СС и носителей генотипа СТ + ТТ в 1-е (6,86 и 6,80 соответственно; $p = 0,93$), 2-е (4,77 и 4,30; $p = 0,53$), 3-и (4,16 и 3,22; $p = 0,25$), 4-е (4,00 и 1,75; $p = 0,09$) и 5-е (10,61 и 3,00; $p = 0,79$) сутки п/о периода, а также в морфиновом эквиваленте (27,29 и 29,09 ед.; $p = 0,50$) не получено.

При сравнении пациентов по группам фенотипов по *CYP2C9* были выявлены значимые различия в отношении уровня боли и потребности в опиоидных анальгетиках, выраженной в морфиновом эквиваленте. Так, «промежуточные» метаболизаторы с ИА 1 в 1-е сутки после операции испытывали наименьшую боль по сравнению с группой «нормальных» метаболизаторов (в среднем $4,8 \pm 1,1$ и $7,1 \pm 2,3$ по ЧРШ соответственно; $p = 0,03$) и меньше нуждались в дополнительном назначении опиоидных анальгетиков в период госпитализации по сравнению с «промежуточными» метаболизаторами с ИА 1,5 (в среднем $20,4 \pm 9,9$ и $29,1 \pm 5,8$ ед. в морфиновом эквиваленте; $p = 0,01$).

Пациенты, относящиеся к указанным фенотипическим группам, были сопоставимы по всем клинико-демографическим и лабораторным показателям, исключение составили возраст – «нормальные» метаболизаторы по *CYP2C9* оказались старше, чем «промежуточные» метаболизаторы с ИА 1 (средний возраст – $65,7 \pm 9,8$ и $52,8 \pm 11,47$ года соответственно; $p = 0,008$), – а также уровень тромбоцитов в общем анализе крови при поступлении ($249,2 \pm 66,7$ и $319,0 \pm 55,1 \cdot 10^9/л$ соответственно; $p = 0,02$).

У пациентов с генотипом СС по rs1045642 *ABCBI* была менее выражена боль на 5-е сутки п/о периода по сравнению с носителями генотипа СТ (соответственно $1,5 \pm 0,7$ и $3,7 \pm 1,2$ по ЧРШ; $p = 0,04$). 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 АГ + ГГ имели сходный уровень боли в п/о периоде, но различались по величине морфинового эквивалента: пациентам с генотипом АА потребовалось больше опиоидов в п/о пе-

риоде, чем пациентам с генотипом AG + GG ($28,4 \pm 7,1$ и $21,6 \pm 9,8$ ед. соответственно; $p=0,03$). Группы пациентов с генотипами AA и AG + GG по rs1799971 *OPRM1* были сопоставимы по клинико-демографическим и лабораторным параметрам.

При изучении полиморфизма *C3orf20* rs12496846 были обнаружены значимые различия между группами: пациенты с генотипом GG имели более выраженную боль на 4-е сутки п/о периода ($6,0 \pm 1,41$), чем носители AA ($2,60 \pm 1,50$); $p=0,002$.

Не установлено значимых ассоциаций носительства rs11572080 и rs10509681 гена *CYP2C8*, rs10306135 и rs12353214 гена *PTGS1*, rs20417 гена *PTGS2*, rs3892097, rs1065852, rs28371725, rs5030656 гена *CYP2D6*, rs4680 гена *COMT* с выраженностью боли в раннем п/о периоде, а также с потребностью в опиоидах по морфиновому эквиваленту на протяжении госпитализации ($p>0,05$).

Обсуждение. По современным данным, необходимость в проведении эндопротезирования ТБС к 2030 г. возрастет на 174%, а КС — на 673% [22]. Достижение оптимального контроля боли после эндопротезирования крупных суставов является приоритетным как для хирургов, так и для пациентов [23]. Обществом по ускоренному восстановлению после операций (ERAS) были разработаны и внедрены рекомендации по мультимодальной аналгезии, включающей в качестве первой линии применение НПВП в сочетании с парацетамолом [2]. Зарубежными авторами проанализировано 60 рандомизированных контролируемых исследований, более чем в половине из которых использовались НПВП, и были выявлены статистически значимое уменьшение потребности в морфине при добавлении НПВП в схему терапии, а также снижение частоты НР (тошнота и рвота), связанных с использованием опиоидов [24]. Таким образом, НПВП в п/о терапии боли обладают опиоид-сберегающим эффектом, повышают действенность и безопасность обезболивания [25].

Настоящее исследование было недостаточно масштабным для формирования однозначных выводов, однако позволило установить важные закономерности, требующие дальнейшего уточнения. Показано, что генетические особенности пациентов ассоциированы с уровнем боли и потребностью в опиоидных анальгетиках, в частности наличие полиморфизма *CYP2C9*3* (rs1057910) было связано с меньшей выраженностью боли в 1-е сутки п/о периода, а также с меньшим показателем морфинового эквивалента в течение всей госпитализации. Это, вероятно, вызвано генетически обусловленным снижением метаболической активности фермента *CYP2C9*, замедлением биотрансформации НПВП и увеличением их плазменной концентрации [4]. В данном случае в п/о 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 полиморфизма rs179985 по *CYP2C9* (*CYP2C9*2*) не обнаружено статистически значимых различий в интенсивности боли между носителями различных генотипов. Это может объясняться 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 показано, что пациенты с генотипами *CYP2C9*1/*3* и *CYP2C9*2/*2*, которые относятся к «промежуточным» метаболизаторам с ИА I (имеют выраженное снижение активности фермента), также характеризовались менее выраженной болью в 1-е сутки п/о периода и меньшей потребностью в опиоидных анальгетиках, что в наибольшей степени обусловлено вкладом полиморфизма *CYP2C9*3* (у 4 из 5 пациентов этой группы выявлен генотип *CYP2C9*1/*3* и 1 — генотип *CYP2C9*2/*2*). Пациентам с указанными диплотипами рекомендована терапия альтернативными препаратами из группы НПВП, метаболизм которых не связан с ферментом *CYP2C9*, либо прием минимальных обозначенных в инструкции 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 обнаружено значимых ассоциаций между интенсивностью боли и наличием полиморфизмов гена *CYP2D6*, что может быть связано с тем, что большинству больных трамадол назначался «по требованию» при сильной боли на фоне обезболивающей терапии НПВП и возможная его неэффективность у носителей медленных аллельных вариантов по *CYP2D6* была неуволнима. Кроме того, в исследуемой выборке не было «медленных» метаболизаторов по *CYP2D6*, которым рекомендовано избегать трамадола в связи с высоким риском его неэффективности.

У 10 пациентов после эндопротезирования ТБС или КС проводилась обезболивающая терапия лишь трамадолом (без НПВП), что можно считать нерациональной тактикой при отсутствии противопоказаний к назначению НПВП. Также нерациональным п/о обезболиванием стоит признать практику отказа от парацетамола в дополнение к НПВП (мультимодальная аналгезия) [27–29]. Еще одним ограничением данного исследования является неоптимальная длительность назначения парентеральных форм кетопрофена и кеторолака у части пациентов (в среднем $5,05 \pm 2,15$ сут), противоречащая инструкциям по медицинскому применению этих препаратов. Исследование проходило без вмешательства в назначаемую терапию, тем не менее, корректной тактикой в данном случае можно считать переход на пероральные формы препаратов на 2-е–3-и сутки после операции с дальнейшим соблюдением длительности приема кеторолака (не более 5 дней).

Меньшее значение морфинового эквивалента в нашем исследовании объясняется носительством полиморфизма rs1799971 *OPRM1*. Это не согласуется с данными о том, что указанный полиморфизм связан с меньшей эффективностью обезболивания опиоидами и большим количеством использованных опиоидных анальгетиков, в частности морфина. Однако сведения об указанном маркере в целом противоречивы, в том числе в отношении трамадола [17, 25, 30]. В нашей работе данные получены на малочисленной ($n=7$) группе носителей полиморфизма rs1799971 *OPRM1* и требуют дальнейшего уточнения.

Кроме того, носители генотипа СТ по rs1045642 гена *ABCB1* имели значимо более выраженную боль на 5-е сутки п/о периода по сравнению с пациентами с генотипом СС. Известно, что ген *ABCB1* кодирует Р-гликопротеин — мембранный транспортер, присутствующий в различных тканях

организма и отвечающий за активный транспорт ксенобиотиков, являющихся его субстратами, из внутриклеточного во внеклеточное пространство для дальнейшего выведения, и его вероятными субстратами считаются 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 описанной выше гипотезе о 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 настоящем исследовании у пациентов был проанализирован полиморфизм rs12496846 гена *C3orf20* и показано, что носительство генотипа GG сопровождается более выраженной болью. Это было подтверждено в исследовании D. Nishizawa и соавт. [31], в котором носители аллеля G характеризовались сниженной чувствительностью к опиоидным анальгетикам и нуждались в усилении анальгезии.

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что уровень боли в п/о периоде и количество потребляемых опиоидных анальгетиков после эндопротезирования КС или ТБС были ассоциированы с фармакогенетическими особенностями пациентов по rs1057910 гена *CYP2C9*, rs1045642 гена *ABCB1*, rs1799971 гена *OPRM1* и rs12496846 гена *C3orf20*.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- 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.
- 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.
- Hijos-Mallada G, Sostres C, Gomollon F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;45(3):215-222. doi:10.1016/j.gastrohep.2021.06.003. Epub 2021 Jun 19.
- Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Aug;108(2):191-200. doi: 10.1002/cpt.1830.
- 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.
- Figueiras A, Estany-Gestal A, Aguirre C, et al. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics*. 2016 Feb;26(2):66-73. doi: 10.1097/FPC.000000000000186.
- Macias Y, Gomez TJ, Garcia-Martin E, et al. An update on the pharmacogenomics of NSAID metabolism and the risk of gastrointestinal bleeding. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Apr;16(4):319-332. doi: 10.1080/17425255.2020.1744563. Epub 2020 Mar 29.
- Glowka F, Karziewicz-Lada M, Grzeskowiak 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*. 2011 Sep;36(3):167-73. doi: 10.1007/s13318-011-0041-1. Epub 2011 Apr 24.
- 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.
- Ngo Suong NT, Addison CJ. 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):1-8. doi: 10.9734/ARRB/2018/45152.
- Arfeen M, Srivastava A, Srivastava N, et al. Design, classification, and adverse effects of NSAIDs: A review on recent advancements. *Bioorg Med Chem*. 2024 Oct 1:112:117899. doi: 10.1016/j.bmc.2024.117899. Epub 2024 Aug 30.
- Calvo AM, Zupelari-Goncalves P, Dionisio 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.
- 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. doi: 10.3928/0022-0124-20010901-09.
- 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.
- 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 Metab Pers Ther*. 2022 Jun 15;37(4):361-368. doi: 10.1515/dmpt-2021-0222. eCollection 2022 Dec 1.
- Mejia-Abril G, Zubiaur P, Navares-Gomez 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.
- 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.
- Dean L, Kane M. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al, editors. Medical Genetics Summaries. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2012.
- Firfirey F, September A, Shambley 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.
- Persson AKM, Pettersson FD, Ekeson J. Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Pain Sensitivity After Laparoscopic Cholecystectomy. *Pain Med*. 2018 Jun 1;19(6):1271-1279. doi: 10.1093/pm/pnx164.
- 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. *Pharmacetics*. 2022 Mar 28;14(4):727. doi: 10.3390/pharmaceutics14040727.
- 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.
- Hamilton WG, Gargiulo JM, Reynolds TR, Parks NL. Prospective Randomized Study Using Pharmacogenetics to Customize Postoperative Pain Medication Following Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2022 Jun;37(6S):S76-S81. doi: 10.1016/j.arth.2022.02.037. Epub 2022 Feb 18.
- Chang RW, Tompkins DM, Cohn SM. Are NSAIDs Safe? Assessing the Risk-Benefit Profile of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Postoperative Pain Management. *Am Surg*. 2021 Jun;87(6):872-879. doi: 10.1177/0003134820952834. Epub 2020 Nov 26.

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. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56:1-29. (In Russ.)].
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*. 2021 Jul 12; 37(1):27-34. doi: 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. Послеоперационное обезболивание. Методические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»; 2019. С. 3-51.
- [Ovchkin AM. Postoperative anesthesia. Postoperative anesthesia. Methodological recommendations. *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*. 2012 Mar 15;118(6):1718-25. doi: 10.1002/cncr.26430. Epub 2011 Aug 11.
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 supported by the Russian Science Foundation (grant №23-75-01137, <https://rscf.ru/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>