

Оценка влияния полиморфизмов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* на эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных после кардиохирургических вмешательств

Морозова Т.Е.¹, Шацкий Д.А.^{1*}, Ших Н.В.¹, Ших Е.В.¹, Андрущишина Т.Б.¹, Лукина М.В.¹, Качанова А.А.², Созаева Ж.А.², Шуев Г.Н.², Денисенко Н.П.², Гришина Е.А.², Сычев Д.А.²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель. Изучить эффективность и безопасность кетопрофена в качестве обезболивающей терапии в зависимости от генетических полиморфизмов *CYP2C9*2* (*430C>T*) *rs179985* и *CYP2C9*3* (*1075A>C*) *rs1057910* у больных в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы. В исследование включены 90 пациентов. Послеоперационное обезболивание после кардиохирургических вмешательств проводилось с применением кетопрофена в дозе 100 мг внутримышечно 2 р/сут. Эффективность обезболивания определяли ежедневно с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) в течение 5 сут послеоперационного периода. Безопасность применения кетопрофена определяли посредством оценки выраженности гастроэнтерологических симптомов с помощью опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale и определения частоты эпизодов острого почечного повреждения на 7-е сут послеоперационного периода. Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь. Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов *CYP2C9*2* (*430C>T*) *rs179985* и *CYP2C9*3* (*1075A>C*) *rs1057910* использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. У больных с генотипом AA по аллельному варианту *CYP2C9*3* интенсивность боли по шкале ЦРШ была статистически значимо выше, чем у больных с генотипом AC: 7 [6; 8] против 6 [5; 6] балла ($p=0,003$), 7 [6; 8] против 6 [5; 6] балла ($p=0,04$), 6 [5; 7] против 5 [4; 5] балла ($p=0,04$), 5 [3; 6] против 3 [3; 4] балла ($p=0,02$) на 1, 2, 3 и 5 сут послеоперационного периода соответственно. Выраженность гастроэнтерологических симптомов оказалась выше у пациентов с гетерозиготным генотипом CT по аллельному варианту *CYP2C9*2*, чем у больных с генотипом CC, и составила 19 [19; 22] и 18 [16; 20] баллов соответственно, ($p=0,04$). Распределение генотипов по полиморфизмам *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* между группами острого почечного повреждения статистически значимо не различалось.

Заключение. Выявлены ассоциации полиморфизма *CYP2C9*3* с меньшей интенсивностью болевого синдрома и *CYP2C9*2* с большей выраженностью гастроэнтерологических симптомов.

Ключевые слова: послеоперационное обезболивание, кардиохирургия, фармакогенетика, острое почечное повреждение, кетопрофен.

Для цитирования: Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Н.В., Ших Е.В., Андрущишина Т.Б., Лукина М.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Шуев Г.Н., Денисенко Н.П., Гришина Е.А., Сычев Д.А. Оценка влияния полиморфизмов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* на эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных после кардиохирургических вмешательств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):570-575. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-12.

Evaluation of the Influence of *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* Gene Polymorphisms on the Efficacy and Safety of Postoperative Analgesia with Ketoprofen in Patients after Cardiac Surgery

Morozova T.E.¹, Shatsky D.A.^{1*}, Shikh N.V.¹, Shikh E.V.¹, Andrushchishina T.B.¹, Lukina M.V.¹, Kachanova A.A.², Sozaeva Z.A.², Shuev G.N.², Denisenko N.P.², Grishina E.A.², Sychev D.A.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Aim. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of ketoprofen as an analgesic therapy in patients with *CYP2C9*2* (*430C>T*) *rs179985* and *CYP2C9*3* (*1075A>C*) *rs1057910* gene polymorphisms after cardiac surgery.

Material and methods. The study included 90 patients. Postoperative analgesia was performed by ketoprofen 100 mg intramuscularly twice daily. The evaluation of pain was determined daily by Numeric Rating Scale for 5 days after cardiac surgery. The safety of ketoprofen was determined by assessing the severity of gastroenterological symptoms using the Gastrointestinal Symptom Rating Scale questionnaire and determining the frequency of episodes of acute kidney injury. The material for DNA was venous blood. To determine the single nucleotide genetic polymorphisms *CYP2C9*2* (*430C>T*) *rs179985* and *CYP2C9*3* (*1075A>C*) *rs1057910*, the real-time polymerase chain reaction was used.

Results. In patients with the AA genotype of *CYP2C9*3* polymorphism, the intensity of pain on the numeric rating scale scale (points) was significantly higher than in patients with the AC genotype: 7 [6; 8] vs 6 [5; 6] ($p=0,003$), 7 [6; 8] vs 6 [5; 6] ($p=0,04$), 6 [5; 7] vs 5 [4; 5] ($p=0,04$), 5 [3; 6] vs 3 [3; 4] points ($p=0,02$) on days 1, 2, 3 and 5 of the postoperative period, respectively. The severity of gastroenterological symptoms was higher in patients with a heterozygous CT genotype for the allelic variant *CYP2C9*2* than in patients with a wild CC genotype and amounted to 19 [19; 22] vs 18 [16; 20] points, respectively, ($p=0,04$). The distribution of genotypes for *CYP2C9*2* polymorphisms and *CYP2C9*3* polymorphisms between the groups of acute renal injury did not differ significantly.

Conclusion. Associations of polymorphisms *CYP2C9*3* with a lower intensity of pain syndrome and *CYP2C9*2* with a greater severity of gastroenterological symptoms were revealed.

Key words: postoperative analgesia, cardiac surgery, pharmacogenetics, acute kidney injury, ketoprofen.

For citation: Morozova T.E., Shatsky D.A., Shikh N.V., Shikh E.V., Andrushchyshina T.B., Lukina M.V., Kachanova A.A., Sozaeva Z.A., Shuev G.N., Denisenko N.P., Grishina E.A., Sychev D.A. Evaluation of the Influence of CYP2C9*2, CYP2C9*3 Gene Polymorphisms on the Efficacy and Safety of Postoperative Analgesia with Ketoprofen in Patients after Cardiac Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):570-575. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-12.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dmshatsk@gmail.com

Received/Поступила: 11.03.2021

Accepted/Принята в печать: 17.05.2021

Введение

Кардиохирургические операции являются основным методом лечения у больных с тяжелыми формами ишемической болезни сердца, а также у пациентов с клапанной болезнью сердца и дефектами аорты [1]. В последних случаях наиболее часто у взрослых необходимость в кардиохирургическом лечении возникает при наличии аневризмы восходящего и грудного отделов аорты [2, 3]. Несмотря на появление многочисленных малоинвазивных методик, ведущая доля кардиохирургических вмешательств протекает с выполнением стернотомного доступа [4]. Повреждение многочисленных анатомических образований (кожи, подкожной клетчатки, фасции, надкостницы и грудины) с образованием стернотомной раны приводит к появлению послеоперационного болевого синдрома, который, в зависимости от степени его интенсивности, может оказывать существенное влияние как на течение послеоперационного периода, так и на качество жизни и прогноз больных при его хронизации [5, 6].

Появление новых групп обезболивающих лекарственных препаратов существенно расширяет разнообразие схем послеоперационного обезболивания, однако проблема неадекватно купируемого болевого синдрома на сегодняшний день по-прежнему сохраняется. По данным J. Gregory и соавт. у 9-36% пациентов отмечается болевой синдром высокой интенсивности (>65 мм по визуально-аналоговой шкале и/или 7 баллов по цифровой рейтинговой шкале [ЦРШ]) [7]. У больных кардиохирургического профиля послеоперационная боль сохраняется в течение 3 мес в 40,1% случаев [8], а по данным A.K. Vjørnnes и соавт. после кардиохирургических операций от болевого синдрома не менее 29% пациентов страдают в течение года [9].

Согласно рекомендациям профильных организаций нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают ведущее место в схемах послеоперационного обезболивания у кардиохирургических больных [5, 10]. Ряд НПВП может применяться у пациентов с низким риском острого почечного повреждения (ОПП) при отсутствии противопоказаний, за исключением группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 [5, 10, 11]. Кетопрофен является не-селективным ингибитором циклооксигеназы 1 и 2-го типов, применение которого в качестве послеопера-

ционной аналгезии является широко распространенным во многих стационарах ввиду его эффективности и безопасности [5, 10]. Кетопрофен подвергается интенсивному метаболизму под действием микросомальных ферментов печени без образования активных метаболитов, при этом до 80% кетопрофена выводится почками в течение 24 ч [12, 13].

Известно, что большинство НПВП метаболизируются в печени под действием изоферментов цитохрома P-450, из которых ведущая роль отводится CYP2C9 [14]. Генетический полиморфизм существенно изменяет функциональную активность изофермента CYP2C9, что может оказывать влияние как на ряд фармакокинетических характеристик НПВП, так и на их эффективность и безопасность [15]. Ведущая роль среди многообразия генетических полиморфизмов принадлежит двум аллельным вариантам: CYP2C9*2 rs179985 и CYP2C9*3 rs1057910 [16].

Цель данного исследования – оценка эффективности и безопасности кетопрофена в качестве обезболивающей терапии в зависимости от генетических полиморфизмов CYP2C9*2 rs179985 и CYP2C9*3 rs1057910 у больных в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы

Протокол данного исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом при Сеченовском Университете (протокол заседания №17-19 от 11.12.2019). Данное исследование являлось проспективным когортным. Критерии включения в исследование: возраст ≥ 18 лет; верифицированный диагноз ишемической болезни сердца (ИБС: стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, нестабильная стенокардия, безболевая ишемия миокарда), состояние после кардиохирургического вмешательства, выполненного стернотомным доступом (аортотомное шунтирование, протезирование клапанов сердца и аорты – у больных ИБС при наличии соответствующих показаний для хирургического лечения при клапанной болезни сердца), послеоперационное обезболивание с применением кетопрофена, наличие информированного добровольного согласия пациента.

Критерии не-включения: беременность, период лактации, бронхиальная астма, вызванная приемом НПВП,

язвенная болезнь желудка в стадии обострения, декомпенсированная сердечная недостаточность, хронические воспалительные заболевания кишечника, постоянный прием антидепрессантов и/или транквилизаторов.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, в том числе – от проводимой обезболивающей терапии, а также определения генетических полиморфизмов; выраженные побочные реакции при введении кетопрофена (тошнота, рвота, острая почечная и печеночная недостаточность и др.).

В исследовании приняли участие 90 пациентов, среди которых было 69 (76,7%) мужчин и 21 (23,3%) женщина в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст 63 ± 7 лет).

Все включенные в исследование пациенты страдали ИБС (табл. 1). Оценка влияния сопутствующих заболеваний (см. табл. 1) на интенсивность послеоперационного болевого синдрома в текущем исследовании не выполнялась.

Кардиохирургические операции выполнялись при наличии соответствующих показаний к оперативному лечению: клинически значимые стенозы коронарных артерий (85,6%), стеноз и недостаточность клапанов (аортального, митрального) – 12,2% и аневризма аорты, требующая хирургической коррекции (2,2%). По поводу основного и сопутствующих заболеваний в раннем послеоперационном периоде 69 (76,7%) больных принимали бета-адреноблокаторы, 65 (72,2%) – петлевые диуретики, 64 (71,1%) – ингибиторы протонной помпы, 58 (64,4%) – антиагреганты, 38 (42,2%) – статины, 27 (30%) – ингибиторы

АПФ, 17 (18,9%) – пероральные сахароснижающие препараты, 10 (11,1%) – блокаторы рецепторов ангиотензина II, 7 (7,7%) – антиаритмические препараты (амиодарон). Ввиду низкой частоты потенциальных клинически значимых межлекарственных взаимодействий (7,7%) на уровне изофермента CYP2C9, выявленных в ходе исследования, влияние данного фактора при оценке эффективности и безопасности кетопрофена не учитывалось.

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению и клиническими рекомендациями по послеоперационному обезболиванию в послеоперационном периоде для обезболивания назначался кетопрофен внутримышечно в дозе 200 мг/сут в течение 5 дней [5, 13].

Эффективность послеоперационного обезболивания определяли посредством ежедневной оценки интенсивности болевого синдрома с помощью ЦРШ в течение 5 сут послеоперационного периода [5, 6], также учитывалась потребность во введении трамадола. Безопасность применения кетопрофена определялась посредством оценки выраженности НПВП-ассоциированной диспепсии и определения частоты эпизодов ОПП на 7-е сут послеоперационного периода. Выраженность НПВП-ассоциированных гастроэнтерологических симптомов оценивалась методом анкетирования с помощью опросника гастроэнтерологических симптомов Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) [17]. Эпизоды ОПП регистрировались при увеличении уровня креатинина в 1,5 раза от исходного или увеличении на 0,3 мг/дл за 48 ч [18].

Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь. Кровь для генотипирования собирали в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА-К3, объемом 4 мл. Выделение ДНК осуществлялось с помощью набора реагентов MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I для выделения геномной ДНК из цельной крови (Roche, Швейцария) на автоматизированной системе MagNa Pure Compact (Roche, Швейцария). Носительство однонуклеотидных полиморфизмов CYP2C9*2 (430C>T) rs179985 и CYP2C9*3 (1075A>C) rs1057910 определяли с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия). Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов использовался метод ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США).

Статистический анализ. Частота встречаемости генотипов проверялась на соответствие распределению согласно закону Харди-Вайнберга [19]. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Показатели представлены в виде среднего (M)

Table 1. Nosological characteristics of patients (n=90)
Таблица 1. Нозологическая характеристика пациентов (n=90)

Заболевания	n (%)
ИБС, в т.ч.	90 (100)
• Стабильная стенокардия II-IV ФК	46 (51,1)
• Постинфарктный кардиосклероз	30 (33,3)
• Безболевого ишемия миокарда	11 (12,2)
• Нестабильная стенокардия	3 (3,33)
Сопутствующие заболевания	
Сахарный диабет	23 (25,5)
Хроническая сердечная недостаточность	35 (38,8)
Артериальная гипертензия	32 (35,5)
Ожирение 1-2 степени	25 (27,8)
Хронический гастрит/язвенная болезнь желудка вне обострения	16 (17,7)
Мочекаменная болезнь	4 (4,44)
Рак предстательной железы	1 (1,11)
Рак мочевого пузыря	1 (1,11)
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс	

Table 2. Distribution of CYP2C9 genotypes in patients with coronary artery disease with indications for cardiac surgery

Таблица 2. Распределение генотипов CYP2C9 у больных ИБС с показаниями для кардиохирургического лечения

Полиморфизм	Генотип	n (%)
CYP2C9*2 (430C>T)	CC	77 (85,6)
rs1799853	CT	13 (14,4)
CYP2C9*3 (1075A>C)	AA	77 (85,6)
rs1057910	AC	13 (14,4)

и стандартного отклонения (SD) или в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25%; 75%] в случае распределения данных, существенно отличных от нормального. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для оценки статистической значимости различий количественных показателей был применен критерий Манна-Уитни ввиду ненормального распределения количественных данных. Для выявления различий количественных показателей при повторных измерениях с принадлежностью к группе был применен дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями. Для оценки статистической значимости различий качественных показателей был применен точный критерий Фишера. Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты

По генетическому полиморфизму CYP2C9*2 была выявлена следующая частота встречаемости генотипов: 77 пациентов (85,6%) генотипом CC по аллельному варианту CYP2C9*2 и 13 пациентов (14,4%) с гетерозиготным генотипом CT. В отношении генетического полиморфизма CYP2C9*3 генотипы были распределены аналогичным образом (табл. 2).

Распределения генотипов по полиморфизмам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 не отклонялись от равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,54$; $p=0,46$ и $\chi^2=0,54$; $p=0,46$ соответственно).

Статистически значимых различий между интенсивностью болевого синдрома по шкале ЦРШ у больных с гомозиготным и гетерозиготным генотипами по аллельному варианту CYP2C9*2 на 1, 2, 4 и 5 сут послеоперационного периода обнаружено не было, за исключением третьих суток послеоперационного периода: интенсивность оказалась статистически значимо выше у пациентов с гетерозиготным генотипом CT по аллельному варианту CYP2C9*2, чем у больных с генотипом CC: 6 [6; 7] баллов и 5 [4; 6] баллов, соответственно ($p=0,04$) (табл. 3). У больных с генотипом AA по аллельному варианту CYP2C9*3 интенсивность боли по шкале ЦРШ была статистически значимо выше, чем у больных с гетерозиготным генотипом AC (см. табл. 3). Частота эпизодов потребности во введении трамадола у больных с гомозиготным генотипом AA и гетерозиготным генотипом AC по аллельному варианту CYP2C9*3 статистически значимо не различалась.

Согласно полученным результатам анкетирования с помощью GSRS, выраженность гастроэнтерологических симптомов оказалась выше у пациентов с гетерозиготным генотипом CT по аллельному варианту CYP2C9*2, чем у больных с генотипом CC, и составила 19 [19; 22] и 18 [16; 20] баллов соответственно ($p=0,04$) (табл. 4). Статистически значимых различий по выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта между больными с генотипами AA и AC по однонуклеотидному полиморфизму CYP2C9*3 не обнаружено (см. табл. 4).

Распределение генотипов полиморфизма CYP2C9*2 между группами ОПП статистически значимо не различалось. Статистически значимых различий у больных с гомозиготным и гетерозиготным генотипами по аллельному варианту CYP2C9*3 в отношении частоты

Table 3. The intensity of pain syndrome according to the Digital Rating Scale depending on the single nucleotide polymorphisms CYP2C9*2 and CYP2C9*3

Таблица 3. Интенсивность болевого синдрома по ЦРШ в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3

День послеоперационного периода	CYP2C9*2				CYP2C9*3			
	Генотип		p ^a	p ^b	Генотип		p ^a	p ^b
	CC	CT			AA	AC		
1	7 [5; 8]	7 [6; 8]	0,509	0,66	7 [6; 8]	6 [5; 6]	0,003	0,39
2	7 [5; 8]	7 [7; 8]	0,21		7 [6; 8]	6 [5; 6]	0,04	
3	5 [4; 6]	6 [6; 7]	0,04		6 [5; 7]	5 [4; 5]	0,04	
4	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,18		5 [4; 6]	4 [3; 5]	0,13	
5	4 [3; 5]	5 [4; 6]	0,16		5 [3; 6]	3 [3; 4]	0,02	

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала
 Данные представлены в виде Me [25%; 75%], ^a – U-критерий, ^b – ANOVA-тест с повторными измерениями

ОПП также не обнаружено, частота составила 7,79% (n=6) и 7,69% (n=1) соответственно (p=0,71). Эпизодов желудочно-кишечных кровотечений в исследуемой группе не отмечалось.

Обсуждение

На сегодняшний день накоплено значительное количество информации о влиянии полиморфизма гена *CYP2C9* на безопасность применения НПВП. Так, проводилась оценка взаимосвязи между полиморфизмом гена *CYP2C9* и риском желудочно-кишечных кровотечений на фоне применения НПВП. Было выявлено, что у пациентов с гетерозиготными генотипами по однонуклеотидным полиморфизмам *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* на фоне приема НПВП статистически значимо чаще отмечались эпизоды желудочно-кишечного кровотечения (34,6% и 5,8%, p<0,001; 26,9% и 15,4%, p=0,036) по сравнению с группой контроля [20]. Эти данные также дополнены информацией из аналогичного исследования. Желудочно-кишечные кровотечения на фоне приема НПВП из 134 включенных в исследование больных встречались у 40% больных с гетерозиготными генотипами по аллельным вариантам *CYP2C8*3* и *CYP2C9*2* (p=0,003) [21].

В другом исследовании проводилась оценка взаимосвязи между генетическим полиморфизмом *CYP2C9 rs10509681* и эффективностью послеоперационного обезболивания пироксикамом. У пациентов с гомозиготным генотипом по данному однонуклеотидному полиморфизму отмечалась меньшая интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, чем у больных с гетерозиготными вариантами, однако статистически значимых различий выявлено не было [22]. Большая часть исследований, направленных на поиск ассоциаций полиморфизмов гена *CYP2C9* при использовании НПВП, посвящены, в первую очередь, безопасности их применения. Количество комплексных исследований, включающих как оценку эффективности, так и безопасности НПВП в зависимости от полиморфизмов гена *CYP2C9* в доступной литературе ограничено.

В нашем исследовании было выявлено, что наличие гетерозиготного генотипа AC по аллельному варианту

*CYP2C9*3* ассоциировано с меньшей интенсивностью послеоперационного болевого синдрома, а наличие гетерозиготного генотипа CT по аллельному варианту *CYP2C9*2* – с большей выраженностью гастроэнтерологических симптомов, согласно данным шкал и опросников. Данный феномен, вероятно, обусловлен изменением активности изофермента *CYP2C9*, что приводит к изменению метаболизма кетопрофена. Отсутствие статистически значимых различий между гетерозиготами и носителями гомозиготного генотипа по аллельному варианту *CYP2C9*2* с интенсивностью болевого синдрома и *CYP2C9*3* с выраженностью диспепсии, а также отсутствие ряда ассоциаций в подобных исследованиях может быть следствием наличия альтернативных путей метаболизма кетопрофена.

Отсутствие статистически значимых различий ОПП между больными с гомозиготными и гетерозиготными генотипами по аллельным вариантам по вышеуказанным полиморфизмам может быть связано с небольшой выборкой, а также исходно относительно низким риском ОПП в исследуемой группе.

Персонализированный подход к послеоперационному обезболиванию позволяет повысить эффективность и безопасность применения обезболивающих препаратов. По данным зарубежных авторов, индивидуальный подбор анальгетиков, а также их режимов дозирования на основе выявления однонуклеотидных полиморфизмов генов *CYP2C9*, *CYP2D6*, *COMT*, *OPRM1* и других сопровождалась как снижением интенсивности послеоперационного болевого синдрома, так и снижением потребности в опиоидных анальгетиках [23].

Учитывая обнаруженное в исследовании изменение интенсивности болевого синдрома и выраженности гастроэнтерологических симптомов в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, представляется актуальной разработка алгоритмов персонализации послеоперационной анальгезии для повышения ее эффективности и безопасности.

Заключение

Выявленные ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2C9*2* с меньшей интенсивностью бо-

Table 4. The severity of gastroenterological symptoms according to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale depending on the single nucleotide polymorphisms *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3*

Таблица 4. Выраженность гастроэнтерологических симптомов по GSRS в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*

Параметр	<i>CYP2C9*2</i>			<i>CYP2C9*3</i>		
	Генотип		p	Генотип		p
	CC	CT		AA	AC	
Оценка по GSRS, баллы	18 [16; 20]	19 [19; 22]	0,04	19 [17; 20]	17 [15; 20]	0,1
GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale Данные представлены в виде Me [25%; 75%]						

левого синдрома и CYP2C9*3 с большей выраженностью гастроэнтерологических симптомов демонстрируют необходимость индивидуализации послеоперационного обезболивания у пациентов с данными аллельными вариантами. Персонализация послеоперационного обезболивания на основе выявления данных однонуклеотидных полиморфизмов, вероятно, позволит устранить негативное влияние болевого синдрома на ряд жизненно важных органов и систем. Ввиду наличия вероятных альтернативных путей метаболизма кетопрофена в будущих исследованиях необходима оценка влияния других полиморфизмов генов системы цитохрома P-450 на его эффективность и безопасность.

References / Литература

- Vervoort D, Meuris B, Meyns V, Verbrugge P. Global cardiac surgery: Access to cardiac surgical care around the world. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(3):987-96. DOI:10.1016/j.jtcvs.2019.04.039.
- Czerny M, Schmidli J, Adler S, et al. Current options and recommendations for the treatment of thoracic aortic pathologies involving the aortic arch: an expert consensus document of the European Association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS) and the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(1):133-62. DOI:10.1093/ejcts/ezy313.
- Baumgartner H, Falk V, Bax J, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-91. DOI:10.1093/eurheartj/ehx391.
- Fedak PWM. Make sternotomy great again. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(6):2133-4. DOI:10.1016/j.jtcvs.2018.06.076.
- Ovechkin AM, Bayaliev AA, Ezhevskaya AA, et al. Postoperative analgesia. *Annals of critical care.* 2019;(4):9-33 (In Russ). [Овечкин А.М., Баялиева А.А., Ежовская А.А., и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019;(4):9-33]. DOI:10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
- 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;17(2):131-57. DOI:10.1016/j.jpain.2015.12.008.
- Gregory J, McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2016;25(5-6):583-98. DOI:10.1111/jocn.13094.
- Choinière M, Watt-Watson J, Victor JC, et al. Prevalence of and risk factors for persistent postoperative nonanginal pain after cardiac surgery: a 2-year prospective multicentre study. *CMAJ.* 2014;186(7):213-23. DOI:10.1503/cmaj.131012.
- Bjørnnes AK, Parry M, Lie I, et al. The impact of an educational pain management booklet intervention on postoperative pain control after cardiac surgery. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2017;16(1):18-27. DOI:10.1177/1474515116631680.
- Sousa-Uva M, Head SJ, Milošević M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):5-33. DOI:10.1093/ejcts/ezx314.
- Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1481-92. DOI:10.1016/s0022-5223(03)00125-9.

About the Authors / Сведения об авторах

- Морозова Татьяна Евгеньевна** [Tatiana E. Morozova]
eLibrary SPIN 7917-1951, ORCID 0000-0002-3748-8180
- Шацкий Дмитрий Андреевич** [Dmitry A. Shatsky]
ORCID 0000-0002-2068-2470
- Ших Надежда Валерьевна** [Nadezhda V. Shikh]
eLibrary SPIN 4950-7164, ORCID 0000-0002-0087-1848
- Ших Евгения Валерьевна** [Evgeniya V. Shikh]
eLibrary SPIN 2397-8414, ORCID 0000-0001-6589-7654
- Андрущишина Татьяна Борисовна** [Tatiana B. Andrushchyshina]
eLibrary SPIN 7738-6523, ORCID 0000-0001-7940-4443
- Лукина Мария Владимировна** [Maria V. Lukina]
eLibrary SPIN 4570-6074, ORCID 0000-0003-0032-2651

Благодарности: Кейко Ольге Ивановне – врачу-кардиологу кардиохирургического отделения УКБ №1 (Сеченовский Университет) за помощь в наборе пациентов в ходе исследования.

Acknowledgments: Keiko Olga Ivanovna – cardiologist of the cardiac surgery department of the University Clinical Hospital No. 1 (Sechenov University) for help in recruiting patients during the study.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Гранта Президента РФ для научных школ № НШ-2698.2020.7.

Funding: The study was carried out with financial support from the Grant of the President of the Russian Federation for Scientific Schools No. NSH-2698.2020.7.

- Jamali F, Brocks DR. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet.* 1990;19(3):197-217. DOI:10.2165/00003088-199019030-00004.
- Instructions for the medical use of the drug Ketonal, solution for intravenous and intramuscular administration of 50 mg/ml, 2 ml ampoules [cited 02/20/2021]. Available from: (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кетонал, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл, ампулы 2 мл [цитировано 20.02.2021]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e14cdb69-8e1f-4b65-b0ae-bc5d6f909ba&t=].
- Rodrigues AD. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab Dispos.* 2005;33(11):1567-75. DOI:10.1124/dmd.105.006452.
- Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology.* 2010;278(2):165-88. DOI:10.1016/j.tox.2009.08.013.
- Van Booven D, Marsh S, McLeod H, et al. Cytochrome P450 2C9-CYP2C9. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(4):277-281. DOI:10.1097/FPC.0b013e3283349e84.
- Kulich KR, Madisch A, Pacini F, et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;31(6):12. DOI:10.1186/1477-7525-6-12.
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):179-84. DOI:10.1159/000339789.
- Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):505-14. DOI:10.1093/aje/kwn359.
- Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology.* 2007;133(2):465-71. DOI:10.1053/j.gastro.2007.05.025.
- Blanco G, Martínez C, Ladero JM, et al. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(1):37-43. DOI:10.1097/FPC.0b013e3282f305a9.
- Calvo AM, Zupelari-González 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;6(10):1581-9. DOI:10.2147/JPR.S138147.
- Senagore AJ, Champagne BJ, Dosokey E, et al. Pharmacogenetics-guided analgesics in major abdominal surgery: Further benefits within an enhanced recovery protocol. *Am J Surg.* 2017;213(3):467-72. DOI:10.1016/j.amjsurg.2016.11.008.

- Качанова Анастасия Алексеевна** [Anastasia A. Kachanova]
eLibrary SPIN 1214-8156, ORCID 0000-0003-3194-4410
- Созаева Жаннет Алимовна** [Zhannet A. Sozaeva]
eLibrary SPIN 4138-4466, ORCID 0000-0001-5166-7903
- Шуев Григорий Николаевич** [Grigorii N. Shuev]
eLibrary SPIN 4172-1330, ORCID 0000-0002-5031-0088
- Денисенко Наталья Павловна** [Natalia P. Denisenko]
eLibrary SPIN 5883-6249, ORCID 0000-0003-3278-5941
- Гришина Елена Анатольевна** [Elena A. Grishina]
eLibrary SPIN 3357-3591, ORCID 0000-0002-5621-8266
- Сычев Дмитрий Алексеевич** [Dmitry A. Sychev]
eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-368