

ВОЗМОЖНОСТИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД

Соколов Д.А.¹, Сироткина А.М.¹, Любошевский П.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, e-mail: d_inc@mail.ru

По данным статистики, во всем мире устойчиво увеличивается количество выполняемых некардиальных оперативных вмешательств. Как следствие, растет и количество осложнений, к наиболее грозным из которых относят кардиальные осложнения. Для повышения уровня безопасности пациента необходимо проведение качественного периоперационного обезболивания. Некачественное обезболивание в некардиальной хирургии повышает риск развития осложнений, снижает скорость восстановления организма, приводит к развитию хронического болевого синдрома. Осложнения в послеоперационном периоде значительно ухудшают качество жизни пациента, снижают его социально-экономический статус и увеличивают шансы неблагоприятного исхода. Клинические рекомендации и стандарты не могут разрешить данную проблему. По современным данным, качеством периоперационного обезболивания не удовлетворены около 30% пациентов. Часто реакция пациента на анальгетики индивидуальна и трудно предсказуема, что затрудняет проведение обезболивания и поднимает вопрос о влиянии генетических факторов на обезболивание. Одним из возможных способов решения данной проблемы является составление схемы обезболивания с учетом данных генетической вариативности. На территории нашей страны данный подход практически не используется. Результаты исследований, накопленные за последние годы, позволяют говорить о большом потенциале фармакогенетических тестов в анестезиологии.

Ключевые слова: обезболивание, фармакогенетика, однонуклеотидный полиморфизм, некардиальная хирургия, осложнения.

POSSIBILITIES OF ANALGESIA IN NON-CARDIAC SURGERY: PERSONALIZED APPROACH

Sokolov D.A.¹, Sirotkina A.M.¹, Lyuboshevskiy P.A.¹

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, e-mail: d_inc@mail.ru

According to statistics, the number of performed non-cardiac surgical interventions is steadily increasing worldwide. As a result, the number of complications is also growing, the most formidable of which include cardiac complications. To increase the level of patient safety, it is necessary to conduct high-quality perioperative anesthesia. Poor-quality anesthesia in non-cardiac surgery increases the risk of complications, reduces the rate of recovery of the body, leads to the development of chronic pain syndrome. Complications in the postoperative period significantly worsen the quality of life of the patient, reduce the socio-economic status of the patient and increase the chances of an unfavorable outcome. Clinical guidelines and standards cannot solve this problem. According to modern data, about thirty percent of patients are not satisfied with the quality of perioperative anesthesia. Often, the patient's reaction to analgesics is individual and difficult to predict, which makes it difficult to conduct anesthesia and raises the question of the influence of genetic factors on anesthesia. One of the possible ways to solve this problem is to draw up an analgesia scheme, taking into account the data of genetic variability. On the territory of our country, this approach is practically not used. The research results accumulated in recent years allow us to talk about the great potential of pharmacogenetic tests in anesthesiology.

Keywords: anesthesia, pharmacogenetics, single-nucleotide polymorphism, noncardiac surgery, complications.

Устойчивый рост количества оперативных вмешательств во всем мире, который, по прогнозам, будет продолжаться, как минимум, до 2030 г., диктует необходимость совершенствования методик интра- и послеоперационного обезболивания [1-3].

Во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации, в последние годы

активно совершенствуются способы обезболивания, увеличивается количество лекарственных средств для купирования болевого синдрома, появляются новые и совершенствуются старые клинические рекомендации и локальные протоколы купирования боли, т.е. проблема адекватного периоперационного обезболивания остается крайне актуальной [2, 3].

Несмотря на повсеместное использование клинических рекомендаций для периоперационного обезболивания, по имеющимся данным, не удовлетворены качеством обезболивания около 30% респондентов, и эта цифра остается неизменной на протяжении последних десятилетий [4, 5].

Некачественное обезболивание в некардиальной хирургии существенно повышает риски развития послеоперационных осложнений, в первую очередь кардиальных, снижает скорость восстановления организма, а в отдаленном периоде может привести к развитию хронического болевого синдрома [6, 7], что значительно ухудшает качество жизни и увеличивает шансы неблагоприятного исхода [8-10].

Существует достаточно много способов решения данной проблемы, и одним из них является подбор лекарственных средств для обезболивания на основе межличностной генетической вариабильности. Однако в отечественных клиниках данная методика не распространена, что, вероятно, связано со сложностью проведения и последующей интерпретации генетического анализа. Возможно, в ближайшее годы генетическое тестирование станет значимой областью здравоохранения [3, 11-14].

Цель исследования: провести анализ современных отечественных и зарубежных научных работ, посвященных проблеме обезболивания.

Есть ли место персонализированному подходу к пациенту в век клинических рекомендаций?

Сегодняшний этап развития здравоохранения основан на данных доказательной медицины. Несомненным плюсом этого является объективный подход к профилактическому, диагностическому и лечебному этапу многих заболеваний. Клинические стандарты и рекомендации позволяют практическому доктору разработать четкий план действий [15].

Наравне с этим многие клиницисты говорят об индивидуальном подходе к лечению пациента. Мысль о том, что необходимо лечить больного, а не болезнь, прослеживается на всех этапах развития медицины, начиная от Гиппократов и до наших времен [16].

Достаточно перспективным способом разрешения данного противоречия является внедрение в клиническую практику технологий персонализированной медицины. Данный подход основан на индивидуальном подборе лекарственного препарата, его доз в зависимости от особенностей организма конкретного пациента, таких как возраст, пол, наличие

сопутствующей патологии, наличие вредных привычек, назначение одновременно нескольких лекарств [17].

Если обобщить все определения персонализированной медицины, то это подход к оказанию медицинской помощи, основой которого являются индивидуальные характеристики больного (распределение в группы в зависимости от предрасположенности к определенным болезням и ответа на то или иное вмешательство). Это новая, стремительно развивающаяся область здравоохранения, базирующаяся на геномном, протеомном и транскриптомном подходах [18].

На сегодняшний день персонализированную медицину можно рассматривать вместе с доказательной медициной (как ее новый инструмент), но для этого необходимо выполнить большие популяционные исследования. Базой персонализированной медицины является ряд подходов/направлений:

- 1) на основании геномных данных определение вероятности развития заболевания с предложением индивидуальной схемы его профилактики [19];
- 2) включение к традиционной клинической диагностике дополнительных сведений об индивидуальных особенностях пациента [20];
- 3) подбор лечения с учетом индивидуальных особенностей (персональный выбор лекарств и/или их дозировок) [21].

Доказанным фактом является то, что больше 50% побочных эффектов фармакотерапии, недостаточной эффективности лекарства связаны с генетическими особенностями больного. Традиционно применимые для лечения того или иного заболевания лекарственные средства могут оказаться неэффективными. Таким образом, данный подход позволяет с минимумом побочных эффектов и максимальной пользой для определенного человека применять лекарственные препараты [12].

По определению, фармакогенетика - это наука, изучающая вклад мутаций в различных генах (генетических факторов) в изменение фармакологической реакции (т.е. эффективности и безопасности) на лекарственное средство [12, 13, 18]. Отличие последовательности нити ДНК в один нуклеотид - гуанин, цитозин, тимин или аденин - между гомологичными участками гомологичных хромосом индивида или в геноме представителей одного вида именуют однонуклеотидным полиморфизмом (Single nucleotide polymorphism). Для кодирования полиморфизмов существует несколько применимых на сегодняшний день номенклатурных систем, подробнее с которыми можно ознакомиться в современной литературе по данной проблеме [12].

Основным материалом для проведения фармакогенетического теста является кровь, также возможно использовать соскоб буккального эпителия. По результатам тестирования

получают генотип больного по определенному исследуемому полиморфизму гена. Интерпретация данного теста позволяет спрогнозировать фармакологический ответ на исследуемое лекарственное средство и сформировать рекомендации по его клиническому использованию. Существует ряд фармакогенетических тестов, применение которых рекомендовано в медицинской практике большинства стран. По результатам этих данных создан алгоритм, позволяющий безопасно и быстро подбирать дозировку лекарственного препарата. Уже сейчас ведутся попытки составления так называемого генетического паспорта больного, в котором содержатся результаты его обследования на наиболее часто встречающиеся полиморфизмы [18].

Наиболее активно изучаются полиморфизмы генов изоферментов цитохрома P450. Под действием данного изофермента происходит метаболизм (образование активных метаболитов или инактивация) большинства лекарственных средств [14, 18]. От наличия полиморфизмов генов зависят активность изоферментов, и как следствие, скорость метаболизма лекарств. Выделяют следующие группы пациентов:

- 1) экстенсивные метаболизаторы имеют нормальную скорость метаболизма лекарственных препаратов (к данной группе пациентов относится большая часть популяции);
- 2) медленные метаболизаторы (скорость метаболизма лекарственных препаратов снижена). У данной группы происходит синтез так называемого дефектного фермента либо вообще отсутствует синтез фермента метаболизма. В таком случае препараты могут накапливаться в организме, приводить к интоксикации, поэтому в данной группе необходимо тщательно подбирать дозу;
- 3) быстрые (сверхактивные) метаболизаторы (повышенная скорость метаболизма лекарств). Концентрация лекарственного препарата в крови может быть недостаточна для достижения необходимого лечебного эффекта, и возникает потребность увеличения дозировки [18].

На сегодняшний день препятствиями на пути персонификации в медицине стоят высокая стоимость необходимых генетических тестирований, низкая осведомленность специалистов как в лабораторном проведении тестов, так и в их клинической интерпретации [22, 23].

В нашей стране ежегодно проводится все больше фармакологических исследований в разных специальностях относительно очень широкого спектра лекарственных препаратов. Это очень перспективное направление во многих отраслях медицины, в том числе и в анестезиологии [11, 14].

Использование фармакогенетического подхода в обезболивании

Объем фармакогенетических исследований постоянно и неуклонно растет, однако работ, описывающих клиническое использование такого подхода в обезболивании, очень

мало.

Первая фармакогенетическая работа в анестезиологии более 50 лет назад продемонстрировала связь между длительной послеоперационной мышечной релаксацией при введении сукцинилхолина и снижением активности фермента псевдохолинэстеразы [24]. Сейчас доказано, что при гомозиготном положении Asp70Gly в гене фермента восстановление нейромышечной проводимости может удлиниться в 60 раз, при гетерозиготном положении увеличиваться в 8 раз [25].

В современной анестезиологии методы фармакогенетики все чаще применяются при изучении безопасности и эффективности фармакологических препаратов, которые активно используются (опиоидные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, ингаляционные анестетики, анксиолитики) [26, 27]. Существенный интерес демонстрируют исследования генетических причин побочных реакций ингаляционных анестетиков. Например, мутации в гене рианодиновых рецепторов (RYR1) могут быть связаны с синдромом злокачественной гипертермии [16].

Метаболизм большинства бензодиазепинов происходит печеночными ферментами системы цитохрома P450. Продолжительность и глубина седации диазепамом зависят от гомо/гетерозиготного положения однонуклеотидного полиморфизма G681A гена изофермента CYP2C19 (она в 4 раза больше при гомозиготном положении). У таких пациентов рекомендуют использовать более тщательный мониторинг глубины анестезии, нейромышечного ответа [28].

Часто реакция пациента на опиоидные анальгетики индивидуальна и трудно предсказуема, что затрудняет проведение обезболивания и поднимает вопрос о влиянии генетических факторов [17, 29, 30].

Полиморфизм генов серотониновых рецепторов, ванилоидного рецептора 1, рецептора меланокортина 1, GTP циклогидролазы 1, Р гликопротеина 1 оказывает существенное влияние на болевую чувствительность [31]. Полиморфизмы гена катехол-О-метилтрансферазы, цитохрома P450 и μ 1-опиоидного рецептора могут влиять на эффективность анестезии опиоидами [5, 6, 32].

В процессе модуляции боли основными медиаторами являются адреналин, норадреналин и дофамин. Метаболизм катехоламинов происходит с помощью фермента катехол-О-метилтрансферазы, которая регулирует содержание данных медиаторов в центральной нервной системе. По данным литературы, у носителей генотипа A1947A активность катехол-О-метилтрансферазы в 4 раза ниже, чем у носителей генотипа G1947G и G1947A, которым требуются более значимые дозировки морфина при проведении послеоперационного обезболивания [32, 33]. Также носители данных генов имеют

повышенную чувствительность к температурным воздействиям [34].

При исследовании побочных эффектов наркотических обезболивающих препаратов также была выявлена четкая взаимосвязь с наличием полиморфизма G1947G. У носителей данного генотипа после открытых гистерэктомий и простатэктомий тошнота и рвота в послеоперационном периоде были значимо выше [35].

Подводя итог по полиморфизмам гена катехол-О-метилтрансферазы, можно отметить, что они играют значимую роль во влиянии на выраженность боли и на частоту побочных эффектов наркотических анальгетиков [32].

Эффективность опиоидов также зависит от наличия полиморфизмов в гене, который кодирует структуру μ 1-опиоидного рецептора - мишени данных препаратов [33]. При наличии полиморфизма A118G гена μ 1-опиоидного рецептора возрастает потребность в морфине после операции [36, 37]. В детской хирургии у пациентов, имеющих генотип AG/GG, отмечается более высокая интенсивность послеоперационной боли по сравнению с детьми с генотипом AA [38]. При длительном обезболивании в онкологии пациентам, гомозиготным по варианту GG, требуются более высокие дозировки морфина перорально [39]. Схожая картина увеличения потребности морфина при наличии генотипа AA в послеоперационном периоде наблюдалась после выполнения открытой гистерэктомии [37].

Большая часть нестероидных противовоспалительных препаратов метаболизируются ферментом системы цитохрома P-450, CYP2C9 [14]. У пациентов с CYP2C9*3 аллелью метаболизм ибупрофена протекает медленнее по сравнению с общей популяцией [40, 41].

За метаболизм трамадола отвечает изофермент CYP2D6. В зависимости от варианта гена скорость его биотрансформации может существенно изменяться [27, 30]. Метаболит О-десметилтрамадол обладает более выраженной анальгетической активностью, а его концентрация напрямую зависит от активности фермента CYP2D6 [42-44]. Полиморфизмы CYP2D6*1, CYP2D6*2 ускоряют биотрансформацию трамадола, в таких случаях выражены побочные реакции в виде тошноты и рвоты, дыхательные нарушения. Таким пациентам рекомендуют вдвое уменьшить дозировку препарата либо использовать альтернативные препараты для анальгезии [18, 27].

Частота выявления полиморфизма CYP2D6*4 (G1846A, гомозиготное и гетерозиготное носительство) среди пациентов европеоидной расы может достигать 30%. Частота полиморфизмов CYP2D6*1, CYP2D6*2 значимо ниже и находится в пределах 5% [45].

При полиморфизме CYP2D6*10 (C100T) отмечается снижение скорости деметилирования трамадола. При гомозиготном полиморфизме CYP2D6*4 (G1846A) отмечается полное отсутствие активности изофермента [45]. У таких пациентов мы можем наблюдать снижение качества анальгезии от применения данного препарата [5, 46].

Заключение

Несмотря на совершенствование препаратов и методик анальгезии, появление рекомендаций по купированию болевого синдрома, проблема периоперационного обезболивания остается неразрешенной. До трети больных, перенесших оперативное вмешательство, остаются не удовлетворены качеством обезболивания [4, 5].

Некачественно купированный болевой синдром может приводить к развитию грозных осложнений, удлинять сроки нахождения пациента в стационаре, снижать его качество жизни и социально-экономический статус, приводить к хронизации болевого синдрома и к летальному исходу [8, 9].

Новое направление современной медицины - фармакогенетика - может помочь эффективно и безопасно индивидуально подобрать грамотную терапию. К сожалению, в клинической практике при составлении схемы послеоперационной анальгезии сегодня не учитываются данные генетической вариабельности. Результаты исследований, накопленные за последние годы, позволяют говорить о большом потенциале фармакогенетических тестов в анестезиологии [26, 27, 29, 32].

Возможно, в недалеком будущем создание схем персонализированного послеоперационного обезболивания на основе генетического анализа пациента может улучшить исходы лечения в целом [47].

Список литературы

1. Weiser T.G., Haynes A.B., Molina G., Lipsitz S.R., Esquivel M.M., Uribe-Leitz, T., Fu R., Azad T., Chao T.E., Berry W.R., Gawande, A.A. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *The Lancet*. 2015. vol. 385. S11. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60806-6.
2. Lovasi O., Lám J., Kósik N. Az akutfájdalom-kezelő szolgálat szerepe a műtét utáni fájdalomcsillapításban. *Orvosi Hetilap*. 2020. vol. 161. no. 15. P. 575-581. DOI: 10.1556/650.2020.31680.
3. Mitra S., Carlyle D., Kodumudi G., Kodumudi V., Vadivelu N. New advances in acute postoperative pain management. *Current pain and headache reports*. 2018. vol. 22. no. 5. P. 1-11. DOI: 10.1007/s11916-018-0690-8.
4. Small C., Laycock H. Acute postoperative pain management. *Journal of British Surgery*. 2020. vol. 107. no. 2. P. 70-80. DOI: 10.1002/BJS.11477.
5. Aroke E.N. Pharmacogenetics of Postoperative Pain Management: A Review. *AANA journal*. 2020. vol. 88. no. 3. P. 229-336.

6. Patel J.N., Hamadeh I.S. Pharmacogenomics-guided opioid management. 2020. P. 374-378. DOI: 10.1136/bmjspcare-2020-002589.
7. Соколов Д.А. Любошевский П.А., Староверов И.Н., Козлов И.А. Постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших некардиохирургические операции // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 18. № 4. С.62-72. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-62-72.
8. Willingham M., Rangrass G., Curcuru C., Abdallah A.B., Wildes T.S., McKinnon S., Haroutounian S. Association between postoperative complications and lingering post-surgical pain: an observational cohort study. British journal of anaesthesia. 2020. vol. 124. no. 2. P. 214-221. DOI: 10.1016/j.bja.2019.10.012.
9. Fregoso G., Wang A., Tseng K., Wang J. Transition from acute to chronic pain: evaluating risk for chronic postsurgical pain. Pain physician. 2019. vol. 22. no. 5. P. 479-488.
10. Ключевский В.В., Комаров А.С., Соколов Д.А., Любошевский П.А., Ганерт А.Н. Высококчувствительный тропонин в диагностике повреждения миокарда у больных гипертонической болезнью при травме бедра // Политравма. 2021. № 1. С. 67-73. DOI: 10.24411/1819-1495-2020-10008.
11. Соколов Д.А., Любошевский П.А., Ганерт А.Н. Влияние полиморфизмов гена цитохрома P-450 на основной и побочные эффекты трамдола // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017. Т.11. № 4. С. 240-246. DOI: 10.18821/1993-6508-2017-11-4-240-246.
12. Hockings J. Pharmacogenomics: An evolving clinical tool for precision medicine. Cleveland Clinic journal of medicine. 2020. vol. 87. no. 2. P. 91-99. DOI: 10.3949/ccjm.87a.19073.
13. Kaye A.D., Garcia A.J., Hall O.M., Jeha G.M., Cramer K.D., Granier A.L., Urman R.D. Update on the pharmacogenomics of pain management. Pharmacogenomics and personalized medicine. 2019. vol. 12. P. 125-143. DOI: 10.2147/PGPM.S179152.
14. Slepukhina M.A. Pain pharmacogenetics. Drug Metabolism and Personalized Therapy. 2020. vol. 35. no. 3. DOI: 10.1515/dmpt-2020-2939.
15. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., Ely E.W., Linas C., Dasta J.F., Jaeschke R. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Critical care medicine. 2013. vol. 41. no 1. P. 263-306. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
16. Fagerlund T.H., Braaten. No pain relief from codeine...? An introduction to pharmacogenomics. Acta anaesthesiologica scandinavica. 2001. vol. 45. no. 2. P. 140-149.
17. Kumar S., Kundra, P., Ramsamy, K., & Surendiran, A. Pharmacogenetics of opioids: a narrative review. Anaesthesia. 2019. vol. 74. no 11. P. 1456-1470. DOI: 10.1111/anae.14813.
18. Сычѳв Д.А. Доказательная фармакогенетика: возможно ли это? // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2015. № 2. С. 12-25.

19. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nature medicine*. 2012. vol. 18. no. 3. P. 326. DOI: 10.1038/nm0312-326.
20. Hoggatt J. Personalized Medicine—Trends in Molecular Diagnostics. *Molecular diagnosis & therapy*. 2011. vol. 15. no 1. P. 53-55. DOI: 10.2165/11534880-000000000-00000.
21. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized healthcare in oncology. *New biotechnology*. 2012. vol. 29. no 6. P. 656-664. DOI: 10.1016/j.nbt.2012.03.001.
22. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise. *Annual review of genomics and human genetics*. 2011. vol. 12. P. 217-244. DOI: 10.1146/annurev-genom-082410-101446.
23. Reddy P.J., Jain R., Paik Y.K., Downey R., Ptolemy A.S., Ozdemir V., Srivastava S. Personalized medicine in the age of pharmacoproteomics: A close up on India and need for social science engagement for responsible innovation in post-proteomic biology. *Current pharmacogenomics and personalized medicine*. 2011. vol. 9. no 1. P. 67-75. DOI: 10.2174/187569211794728850.
24. Kalow W., Gunn D.R. The relation between dose of succinylcholine and duration of apnea in man. *Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics*. 1957. vol. 120. no 2. P. 203-214.
25. Jensen F.S., Viby-Mogensen J. Plasma cholinesterase and abnormal reaction to succinylcholine: twenty years' experience with the Danish Cholinesterase Research Unit. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 1995. vol. 39. no 2. P. 150-156. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1995.tb04034.x.
26. Мурадян А.А., Благовестнов Д.А., Сычёв Д.А. Применение фармакогенетических подходов к послеоперационному обезболиванию // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2019. № 2. С. 26. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10054.
27. Соколов Д.А., Любошевский П.А., Левшин Н.Ю., Жемчугов А.В., Куликов М.А. Эффекты трамадола при послеоперационном обезболивании в гинекологии—фармакогенетический аспект // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25780>. (дата обращения: 23.09.2021). DOI: 10.17513/spno.25780.
28. Kosuge K., Jun Y., Watanabe H., Kimura M., Nishimoto M., Ishizaki T., Ohashi, K.. Effects of CYP3A4 inhibition by diltiazem on pharmacokinetics and dynamics of diazepam in relation to CYP2C19 genotype status. *Drug metabolism and disposition*. 2001. vol. 29. no 10. P. 1284-1289.
29. Потапов А.Л., Бояркина А.В. Полиморфизм генов μ 1-опиоидного рецептора и катехол-о-метилтрансферазы влияет на предоперационное психологическое состояние пациентов и эффективность послеоперационной анальгезии наркотическими анальгетиками // *Анестезиология и реаниматология*. 2015. Т. 60. № 3. С. 48-51.

30. Palada V., Kaunisto M.A., Kalso E. Genetics and genomics in postoperative pain and analgesia. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2018. vol. 31. no 5. P. 569-574. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000633.
31. Jovanovic H., Perski A., Berglund H., Savic I. Chronic stress is linked to 5-HT1A receptor changes and functional disintegration of the limbic networks. *Neuroimage*. 2011. vol. 55. no 3. P. 1178-1188. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.060.
32. Спасова А.П., Барышева О.Ю., Тихова Г.П. Полиморфизм гена катехол-о-метилтрансферазы и боль // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017. Т. 11. № 1. С. 6-12.
33. Kolesnikov Y., Gabovits B., Levin A., Voiko E., Veske A. Combined catechol-O-methyltransferase and μ -opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesthesia & Analgesia*. 2011. vol. 112. no 2. P. 448-453. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318202cc8d.
34. Jensen K.B., Lonsdorf T.B., Schalling M., Kosek E., Ingvar, M. Increased sensitivity to thermal pain following a single opiate dose is influenced by the COMT val158met polymorphism. *PloS one*. 2009. vol. 4. no 6. P. e6016.
35. De Gregori M., Garbin G., De Gregori S., Minella C.E., Bugada D., Lisa A., Ranzani G.N. Genetic variability at COMT but not at OPRM1 and UGT2B7 loci modulates morphine analgesic response in acute postoperative pain. *European journal of clinical pharmacology*. 2013. vol. 69. no 9. P. 1651-1658. DOI: 10.1007/s00228-013-1523-7.
36. Sia A.T., Lim Y., Lim E.C., Goh R.W., Law H.Y., Landau R., Tan E.C. A118G single nucleotide polymorphism of human μ -opioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2008. vol. 109. no 3. P. 520-526. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318182af21.
37. Chou W.Y., Wang C.H., Liu P.H., Liu C.C., Tseng C.C., Jawan B. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2006. vol. 105. no 2. P. 334-337. DOI: 10.1097/00000542-200608000-00016.
38. Lee M.G., Kim H.J., Lee K.H., Choi Y.S.. The influence of genotype polymorphism on morphine analgesic effect for postoperative pain in children. *The Korean journal of pain*. 2016. vol. 29. no 1. P. 34-39. DOI: 10.3344/kjp.2016.29.1.34.
39. Klepstad P., Rakvåg T.T., Kaasa S., Holthe M., Dale O., Borchgrevink P.C., Skorpen F. The 118 A> G polymorphism in the human μ -opioid receptor gene may increase morphine requirements

- in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2004. vol. 48. no 10. P. 1232-1239. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2004.00517.x.
40. Allvin R., Rawal N., Johanson E., Bäckström R. Open versus laparoscopic surgery: does the surgical technique influence pain outcome? Results from an international registry. *Pain research and treatment*. 2016. DOI: 10.1155/2016/4087325.
41. Tracy T.S., Hutzler J.M., Haining R.L., Rettie A.E., Hummel M.A., Dickmann L.J. Polymorphic variants (CYP2C9* 3 and CYP2C9* 5) and the F114L active site mutation of CYP2C9: effect on atypical kinetic metabolism profiles. *Drug Metabolism and Disposition*. 2002. vol. 30. no 4. P. 385-390. DOI: 10.1124/dmd.30.4.385.
42. Lassen D., Damkier P., Brøsen K. The pharmacogenetics of tramadol. *Clinical pharmacokinetics*. 2015. vol. 54. no 8. P. 825-836. DOI: 10.1007/s40262-015-0268-0.
43. Zahari Z., Ismail R. Influence of Cytochrome P450, Family 2, Subfamily D, Polypeptide 6 (CYP2D6) polymorphisms on pain sensitivity and clinical response to weak opioid analgesics. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2013. vol. 29. no 1. P.29-43. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-13-rv-032.
44. Smith D.M., Weitzel K.W., Elsey A.R., Langaee T., Gong Y., Wake D.T., Cavallari L.H. CYP2D6-guided opioid therapy improves pain control in CYP2D6 intermediate and poor metabolizers: a pragmatic clinical trial. *Genetics in Medicine*. 2019. vol. 21. no 8. P. 1842-1850. DOI: 10.1038/s41436-018-0431-8.
45. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations // *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2012. vol. 8. no 3. P. 371-382. DOI: 10.1517/17425255.2012.657626.
46. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and opioid analgesics: clinical implications. *International journal of genomics*. 2015. P. 368979. DOI: 10.1155/2015/368979.
47. Бурлев А.В., Шифман Е.М., Фармакогенетические аспекты клинической анестезиологии // *Анестезиология и реаниматология*. 2010. № 6. С. 83-86.