

Бояркина А.В., Потапов А.Л.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ АНАЛГЕЗИЯ: РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА 118A>G ГЕНА μ_1 -ОПИОИДНОГО РЕЦЕПТОРА (OPRM1)*ГУ "Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского", Симферополь*

Проведена оценка распространенности однонуклеотидного полиморфизма (SNP) гена OPRM1 118A>G в АР Крым и его влияния на интенсивность боли после операции и психологическое состояние пациентов. Установлено, что в группе носителей мутантного аллеля AG/GG выраженность расстройства сна, связанного с болью в первые сутки после операции, и потребность в дополнительном обезболивании статистически значимо выше по сравнению с носителями "дикого" аллеля AA ($p < 0,05$). Обнаружена связь между SNP гена OPRM1 118A>G и дооперационным психологическим состоянием пациентов: уровень дооперационной тревоги и депрессии в группе носителей генотипов AG и GG оказался на 45,4–72,7% выше, чем у носителей генотипа AA ($p < 0,001$; $p < 0,05$).

Ключевые слова: обезболивание, боль, наркотические анальгетики, генетический полиморфизм.

В последние годы появились публикации, в которых содержится критическое мнение относительно регионарных методов послеоперационной аналгезии, что обусловлено дополнительными экономическими и трудовыми затратами, риском осложнений и отсутствием доказанного влияния на послеоперационную летальность [1, 2]. В этой связи актуальным является повышение эффективности послеоперационной аналгезии наркотическими анальгетиками, которые остаются основным методом лечения боли во многих хирургических стационарах. Реакция пациентов на применение опиоидов неоднозначна, что связано с психологическими, культурными и генетическими особенностями [3].

Фармакологическое действие наркотических анальгетиков осуществляется через систему специфических опиоидных рецепторов, которые являются универсальными для эндо- и экзогенных опиатов и отвечают не только за восприятие боли и аналгетический эффект данной группы препаратов, но и за психологическое состояние пациента [4]. Ген μ_1 -опиоидного рецептора 1 типа (OPRM1) обладает полиморфизмом, что отражается на эффективности послеоперационной аналгезии опиатами. Наиболее изученным является однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism – SNP) гена 118A>G

(rs1799971), приводящий к замене аспарагина на аспарат в позиции 40 белковой структуры экстрацеллюлярной части рецепторов (Asn40Asp) и сопровождающийся изменением их числа и аффинитета к экзо- и эндогенным опиатам [5]. Распространенность данного SNP в разных странах варьирует от 2,2 до 48,0% [5], но в украинской популяции не изучалась.

Цель исследования – изучить распространенность SNP гена OPRM1 118A>G в АР Крым и его влияние на интенсивность боли после операции и психологическое состояние пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 100 последовательных пациентов, прооперированных на клинической базе кафедры медицины неотложных состояний и анестезиологии Крымского государственного медицинского университета имени С.И.Георгиевского в период с февраля по июль 2013 г. (табл. 1).

Критерии включения в исследование: выполнение планового урологического вмешательства из люмботомического доступа (нефрэктомия, пиелолитотомия, уретеролитотомия в верхней трети), согласие на участие, понимание смысла предлагаемой анкеты.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

| | |
|--|------------------|
| Возраст, годы | 59 (52–66) |
| Пол, М/Ж | 47/53 |
| Класс по ASA | II–III |
| Длительность операции, мин | 75 (60–90) |
| Длительность наркоза, мин | 100 (85,0–122,5) |
| Общая доза фентанила во время операции, мг | 0,6 (0,5–0,8) |

Примечание: данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей.

Все операции выполнены под эндотрахеальным наркозом (севофлюран + фентанил). Для послеоперационной аналгезии в течение первых суток все пациенты получали по 5 мл 2% раствора (100 мг) тримеперидина (промедола) внутримышечно.

Перед операцией оценивали уровень тревоги и депрессии с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)) и шкалы оценки самочувствия (Patient Health Questionary (PHQ-9)). Через сутки после операции проводили оценку интенсивности боли при помощи анкеты, содержащей вопросы, касающиеся интенсивности боли: максимальная (1) и минимальная боль (2) от 0 до 10 баллов, в какой мере боль мешает двигаться в постели (3), спать (4) – от 0 до 10 баллов, есть ли потребность в большем количестве обезболивающих средств, да/нет (5).

Определение вида полиморфизма гена OPRM1 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на термоциклере "Rotor Gene" (Corbett, Австралия).

Для оценки отличий между группами использовали χ^2 -тест и U-критерий Манна-Уитни (программа Statistica 6.0). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В полиморфизме гена OPRM1 118A>G аллель А является природным (или "диким"), а

аллель G – мутантным, и именно с наличием последнего связано изменение структуры и функции μ_1 -рецептора [5]. В нашей популяции частота генотипа AA составила 66%, AG – 24%, GG – 10%. Полученные результаты занимают промежуточное положение между результатами восточных и западных популяций. Так, в Японии частота генотипа GG существенно выше, чем в Крыму и составляет 21,3% [6], а, например, в Норвегии – 2,4% [7].

В нашем исследовании не удалось установить непосредственную связь SNP гена 118A>G с интенсивностью боли после операции, но обнаружено влияние мутантного аллеля G на другие характеристики послеоперационной аналгезии. В группе носителей мутантного аллеля OPRM1 (AG + GG) выявлена незначительная тенденция к повышению интенсивности боли, но статистически значимое повышение величины показателя "в какой мере боль мешала спать" и потребности в дополнительном обезболивании (табл. 2).

Таблица 2. Показатели интенсивности боли в 1-е сутки после операции, баллы

| Номер вопроса | AA (n=66) | AG + GG (n=34) | p |
|---------------|-------------|----------------|------|
| 1 | 6 (5–8) | 7,5 (5–9) | 0,1 |
| 2 | 2 (0–3) | 2 (1–4) | 0,49 |
| 3 | 7 (4–8) | 8 (6–9) | 0,13 |
| 4 | 5 (1–7) | 6 (3–9) | 0,02 |
| 5 | 10 * (15 %) | 12 * (35 %) | 0,02 |

*Примечание: данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей; * – количество положительных ответов на вопрос 5 в группах пациентов.*

В ходе настоящего исследования установлено, что SNP OPRM1 гена 118A>G связан с дооперационным психологическим состоянием пациентов. Уровень дооперационной тревоги и депрессии в группе носителей аллеля AG + GG оказался на 45,4–72,7% выше, чем у носителей генотипа AA (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что этнические различия восприятия боли могут иметь генетическую природу. Правомочность подобного взгляда подтверждается

Таблиця 3. Уровень дооперационной тревоги и депрессии

| Шкала | AA | AG + GG | p |
|---------------------------|------------|-------------|---------|
| HADS _{тревога} | 6,5 (3–8) | 10,0 (6–14) | < 0,001 |
| HADS _{депрессия} | 5,5 (4–7) | 8,0 (5–12) | 0,015 |
| RHQ-9 | 5,5 (2–10) | 9,5 (4–16) | 0,016 |

Примечание: данные предоставлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей.

выраженными отличиями в частоте SNP гена OPRM1 118A>G между популяциями [5–7]. Определение данного генотипа может быть использовано при индивидуальном назначении опиоидов с целью послеоперационной аналгезии, поскольку носители генотипов AG и GG сообщали о более высокой потребности в дополнительном обезболивании. Полученные данные подтверждаются результатами мета-анализа С. Walter и J. Lötsch (2009), согласно которым носителям мутантного аллеля G требуются более высокие дозы опиоидов для эффективного контроля послеоперационной боли [8]. Связь между наличием SNP гена OPRM1 118A>G и уровнем дооперационной тревоги и депрессии подтверждает влияние эндогенной опиоидной системы на психологическое состояние пациентов. Сообщается, что наличие данной мутации может быть связано с выраженностью эмоциональной реакции на различные события [9]. Данный факт имеет значение еще и потому, что между уровнем дооперационной тревоги и депрессии и интенсивностью боли после операции существует прямая корреляция [10].

Распределение аллелей в нашем исследовании не подчинялось закону Харди-Вайнберга. Это свидетельствует о том, что данная популяция не является идеальной, в ней наблюдается потеря некоторых аллелей. Этот факт не влияет на значение полученных данных для практической анестезиологии, поскольку исследование выполнено не на здоровых добровольцах, а на пациентах, которые были прооперированы по поводу различных, в том числе онкологических, заболеваний.

Таким образом, результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что изучение

генетических особенностей пациентов может иметь значение для прогнозирования эффективности послеоперационной аналгезии опиоидами. Это позволит улучшить результаты обезболивания с использованием данной группы препаратов в условиях, когда регионарные методы либо не доступны, либо противопоказаны, либо отвергаются пациентом.

В процессы формирования болевого ощущения вовлечено множество генов и их продуктов (ферменты, рецепторы и др.), а также факторы внешней среды, поэтому продолжение исследований в данном направлении целесообразно и имеет научно-практическое значение.

ВЫВОДЫ

1. Частота SNP гена OPRM1 118A>G в АР Крым составляет: AA – 66%, AG – 24%, GG – 10% и занимает среднее положение между показателями восточных и западных популяций.
2. Выявлено влияние SNP гена OPRM1 118A>G на выраженность расстройства сна, связанного с болью в первые сутки после операции, и потребность в дополнительном обезболивании, которые были выше в группе носителей мутантного аллеля AG/GG ($p < 0,05$).
3. SNP гена OPRM1 118A>G влияет на дооперационное психологическое состояние пациентов – уровень дооперационной тревоги и депрессии в группе носителей генотипов AG и GG на 45,4–72,7% выше, чем у носителей генотипа AA ($p < 0,001$; $p < 0,05$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rawal N. (2012) Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? *Reg Anesth Pain Med*; 37(3): 310-317.
2. Hollmann M. W., Kooij F. O. (2013) Does regional anaesthesia influence outcome? Epidural analgesia for major surgery, how strong is the evidence? <http://www.euroanaesthesia.org/sitecore/content/Education/~media/Files/Publications/RefresherCourse/rc2013Barcelona/08RC1.ashx>
3. Macintyre P.E., Schug S.A., Scott D.A. et al. (2010) *Acute Pain Management: Scientific Evidence (3rd ed.)*. Melbourne: 491.

4. Merrer J.L., Becker J.A.J., Befort K. et al. (2009) Reward Processing by the Opioid System in the Brain. *Physiol Rev*; 89(4): 1379-1412.
5. Mura E., Govoni S., Racchi M. et al. (2013) Consequences of the 118A>G polymorphism in the OPRM1 gene: translation from bench to bedside? *J Pain Res*; 6: 331-53.
6. Fukuda K., Hayashida M., Ikeda K. et al. (2010) Diversity of opioid requirements for postoperative pain control following oral surgery – is it affected by polymorphism of the μ -opioid receptor? *Anesth Prog*; 57(4): 145-149.
7. Reyes-Gibby C.C., Shete S., Rakvag T. et al. (2007) Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain*; 130(1-2): 25-30.
8. Walter C., Lötsch J. (2009) Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment. *Pain*; 146(3): 270-275.
9. Way B.M. (2010) Is there a genetic contribution to cultural differences? Collectivism, individualism and genetic markers of social sensitivity. *Soc Cogn Affect Neurosci*; 5(2-3): 203-211.
10. Бояркіна Г.В. (2013) Інтенсивність болю після операції, пов'язана з рівнем передопераційної тривоги і депресії. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, №20, с. 48-50.

Бояркіна Г.В., Потапов О.Л.

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА АНАЛГЕЗІЯ: РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ 118A>G ГЕНА μ_1 -ОПІОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ (OPRM1)

Проведено оцінку поширеності одноступінчастого поліморфізму (SNP) гена OPRM1 118A>G в АР Крим та його впливу на інтенсивність болю після операції і психологічний стан пацієнтів. Установлено, що в групі носіїв мутантного алеля AG/GG вираженість розладу сну, пов'язаного з болем у першу добу після операції, і потреба в додатковому знеболюванні статистично значущо вище порівняно з носіями "дикого" алеля AA ($p < 0,05$). Виявлено зв'язок між SNP OPRM1 гена 118A>G і доопераційним психологічним станом пацієнтів: рівень доопераційної тривоги та депресії в групі носіїв генотипу AG і GG виявився на 45,4–72,7% вище, ніж у носіїв генотипу AA ($p < 0,001$; $p < 0,05$).

Ключові слова: знеболювання, біль, наркотичні анагетика, генетичний поліморфізм.

Boiarkina A.V., Potapov A.L.

POSTOPERATIVE ANALGESIA: THE ROLE OF μ_1 -OPIOID RECEPTOR GENE POLYMORPHISM 118A>G (OPRM1)

Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol

The evaluation of the prevalence of OPRM1 118A>G single nucleotide polymorphism (SNP) in the Crimea and its influence on the pain intensity after surgery and patients psychological state has been conducted. It has been determined that in the group of the mutant allele AG/GG carriers the severity of sleep disorder associated with pain within the first day after surgery and requirements of additional analgesia were significantly higher compared with "wild" allele AA carriers ($p < 0.05$). The relation between the SNP OPRM1 118A>G and patients preoperative psychological status has been also identified: the level of preoperative anxiety and depression in the group of AG + GG carriers was 45.4–72.7% higher than in AA genotype carriers ($p < 0.001$; $p < 0.05$).

Key words: pain relief, pain, opioids, genetic polymorphism.