

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА М-ОПИОИДНОГО РЕЦЕПТОРА OPRM1 A118G НА ПОТРЕБНОСТЬ В НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКАХ В РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД (МЕТААНАЛИЗ)

О.А. Махарин , В.М. Женило 

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Цель исследования. Обобщение и анализ имеющихся данных о влиянии полиморфизма μ -опиоидного рецептора OPRM1 A118G на потребность в наркотических анальгетиках в ранний послеоперационный период. **Материалы и методы.** В исследование взята информация, полученная из SCOPUS, MedLine, EMBASE. Было проанализировано 34 работы. Критерии включения в метаанализ: оригинальные исследования, посвященные данному вопросу. Критерии исключения: обзорные статьи, статьи, посвященные влиянию изучаемого полиморфизма на боль, не связанную с оперативным лечением (роды, онкологическая боль, хроническая боль), а также работы, в которых авторы изучали влияние полиморфизма μ -опиоидного рецептора OPRM1 A118G на потребность в наркотических анальгетиках при эпидуральном или интратекальном способах введения. После проведенного отбора в метаанализ были включены данные 6 работ (1691 пациент). Анализировалась разница в потребности наркотических анальгетиков в первые 24 ч в зависимости от генотипа OPRM1. **Результаты.** При проведении исследования установлено, что гомозиготные носители А-аллеля μ -опиоидного рецептора OPRM1 нуждались в меньших дозах наркотических анальгетиков в сравнении с гетеро- (модель фиксированных эффектов; $Z = -10,172$; $p = 0,0001$; $I^2 = 54,1\%$) и гомозиготными (модель фиксированных эффектов; $Z = -6,543$; $p = 0,0001$; $I^2 = 81,7\%$) носителями G-аллеля. **Вывод.** Полиморфизм μ -опиоидного рецептора OPRM1 A118G влияет на индивидуальную потребность в наркотических анальгетиках в ранний послеоперационный период.

• **Ключевые слова:** μ -опиоидный рецептор, полиморфизм, послеоперационная боль, анальгезия

Для корреспонденции: Махарин Олег Андреевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: olegmaharin@yandex.ru

Для цитирования: Махарин О.А., Женило В.М. Влияние полиморфизма μ -опиоидного рецептора OPRM1 A118G на потребность в наркотических анальгетиках в ранний послеоперационный период (метаанализ). Вестник интенсивной терапии. 2017;3:48–52. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-3-48-52

Поступила: 04.03.2017

THE INFLUENCE OF POLYMORPHISM OF THE M-OPIOID RECEPTOR OPRM1 A118G ON THE DOSES OF NARCOTIC ANALGESICS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD (META-ANALYSIS)

O.A. Makharin , V.M. Genilo 

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objectives of the study was the compilation and analysis of available data on the influence of polymorphism of the μ -opioid receptor OPRM1 A118G on the doses of narcotic analgesics in the early postoperative period. **Materials and methods.** The information was taken from SCOPUS, MedLine, EMBASE. We analyzed 34 studies. The inclusion criteria in meta-analysis: the original study on this issue. Exclusion criteria: reviews, articles concerning the influence of polymorphism on pain not related to surgical treatment (childbirth, cancer pain, chronic pain), as well as papers in which the authors studied the influence of polymorphism of the μ -opioid receptor OPRM1 A118G on the doses of narcotic analgesics infused in the epidural or intrathecal space. 6 works (1691 patients) were included in the meta-analysis. We analyzed the difference in the need for narcotic analgesics in the first 24 hour. **The results.** We found that homozygous carriers of A-allele of the μ -opioid receptor OPRM1 needed lower doses of narcotic analgesics compared with heterozygous (fixed effects model; $Z = -10,172$; $p = 0.0001$; $I^2 = 54.1$ per cent), and homozygous carriers of G-allele (fixed effects model; $Z = -6,543$; $p = 0.0001$; $I^2 = 81,7\%$). **Conclusion.** Polymorphism of the μ -opioid receptor OPRM1 A118G affects the individual need for narcotic analgesics in the early postoperative period.

• **Keywords:** μ -opioid receptor, polymorphism, postoperative pain, analgesia

For correspondence: Oleg A. Makharin — MD, assistant of Department of anesthesiology and reanimatology of Rostov state medical university, Rostov-on-don, Russia; e-mail: olegmaharin@yandex.ru

For citation: Makharin OA, Genilo VM. The Influence of Polymorphism of the μ -Opioid Receptor OPRM1 A118G on the Doses of Narcotic Analgesics in the Early Postoperative Period (Meta-Analysis). Intensive Care Herald. 2017;3:48–52. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-3-48-52

Received: 04.03.2017



Введение. Наркотические анальгетики — группа препаратов, которая широко применяется в терапии острой боли [1]. У большинства пациентов назначение препаратов данной группы позволяет купировать болевой синдром без каких-либо побочных эффектов. Однако у целого ряда пациентов назначение наркотических анальгетиков либо не позволяет полностью избавиться от боли, либо приводит к развитию побочных эффектов (угнетение дыхания, тошнота и рвота, сонливость) [2, 3]. Эффективность наркотических анальгетиков и вероятность развития побочных эффектов зависят от целого ряда факторов и существенно варьируют у пациентов. До настоящего времени не существует четких критериев, позволяющих прогнозировать эффективность того или иного анальгетика у конкретного пациента. Существенным шагом в решении данного вопроса может быть изучение влияния генетических факторов на чувствительность пациентов к наркотическим анальгетикам. Выявление генетических факторов, влияющих на эффективность наркотических анальгетиков, вероятнее всего, позволит в будущем повысить эффективность противоболевой терапии. Наиболее изученным в этом направлении является полиморфизм μ -опиоидного рецептора *OPRM1* A118G (rs1799971). Данная мутация заключается в замене аденина на гуанин в 118-м локусе ДНК-последовательности гена, которая приводит к замене аспарагина на аспартат в 40-й позиции аминокислотной последовательности и изменению экстрацеллюлярной части рецептора [4]. Данная мутация встречается в 27–48 % у лиц азиатской популяции, у 2,2 % афроамериканцев и в 4–17 % среди европейцев (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>). В экспериментах было доказано, что данный полиморфизм приводил к изменению структуры наружной части рецептора, в результате чего изменялся аффинитет к эндогенным лигандам, β -эндорфинам и в меньшей степени к экзогенным лигандам, в первую очередь морфину [5]. В то же время влияние данного полиморфизма на качество анальгезии при различных болевых синдромах остается дискуссионным.

Целью данной работы явилось объединение и анализ имеющихся данных о влиянии полиморфизма μ -опиоидного рецептора *OPRM1* A118G на чувствительность к наркотическим анальгетикам у пациентов в раннем послеоперационном периоде (первые 24 ч).

Материалы и методы. На первом этапе мы провели анализ баз данных PubMed, EMBASE, Cochrane Library начиная с 2000 года. Ключевыми словами поиска были: ген, полиморфизм, послеоперационная боль, анальгезия.

Критерии включения работ в метаанализ:

1. когортные или рандомизированные исследования, посвященные проблеме лечения послеоперационной боли;
2. полнотекстовый вариант;
3. использование авторами наркотических анальгетиков, вводимых внутривенно.

Критерии исключения из исследования:

1. работы, посвященные не послеоперационной боли (обусловленной родами, раком и т. д.);
2. экспериментальные работы на животных;
3. работы, в которых наркотические анальгетики вводились не внутривенно (эпидурально, трансдермально);
4. обзорные статьи;
5. описания клинического случая.

В результате проведенного отбора в исследование было включено шесть работ (табл. 1). Все исследования, включенные в работу, повторно анализировались на распределение согласно уравнению Харди—Вайнберга.

Обработка собранных данных проводилась с помощью программы Comprehensive Meta Analysis V3 (New York). Анализ выполнялся исходя из рецессивной модели наследования. Расчет гетерогенности проводился с использованием I^2 (доли изменчивости, обусловленной неоднородностью выборок). При значении $I^2 < 30$ % гетерогенность оценивали как легкую, при I^2 в пределах 30–50 % — как умеренную, а при $I^2 > 50$ % — как гетерогенную. Для оценки величин эффектов использовался Z-критерий Фишера [12]. Интерпретация Z-критерия:

Таблица 1

Исследования, включенные в метаанализ

№ п/п	Авторы	Пол	Количество пациентов	Возраст	Выполненные операции	Распределение		
						по Харди—Вайнбергу	Используемый анальгетик	Этническая принадлежность
1.	Chou et al., 2006(a)	Женщины	80	46,3 ± 8,2	Гистерэктомия	$P = 0$	морфин	Азиаты
2.	Zhang et al., 2010	Женщины	174	41,1 ± 5,5	Гистерэктомия/ Миомэктомия	$P = 0,1661$	фентанил	Азиаты
3.	Chou et al., 2006(b)	Мужчины/ Женщины	5/22	63,3 ± 10,9	Артропластика коленного сустава	$P = 0,0047$	морфин	Азиаты
4.	Zhang et al., 2011	Женщины	165	20–50	Гистерэктомия/ Миомэктомия	$P = 0,082$	фентанил	Азиаты
5.	Boswell et al., 2013	Женщины	158	27,6 ± 5,9	Кесарево сечение	$P = 0,0031$	морфин	Европеиды
6.	Tan et al., 2009	Женщины	994	32,5 ± 4,8	Кесарево сечение	$P = 0,0116$	морфин	Азиаты

Таблица 2

Расход наркотических анальгетиков в первые сутки

№ п/п	Авторы	Используемый анальгетик	Расход анальгетика		
			AA	AG	GG
1.	Chou et al., 2006(a)	морфин (мг)	27,11 ± 9,57	29,47 ± 8,79	33,32 ± 10,49
2.	Zhang et al., 2010	фентанил (мкг)	363 ± 181	391 ± 181	485 ± 266
3.	Chou et al., 2006(b)	морфин (мг)	25,3 ± 15,5	25,6 ± 11,7	40,4 ± 22
4.	Zhang et al., 2011	фентанил (мкг)	373,7 ± 195,1	385,7 ± 171,9	511,0 ± 288,3
5.	Boswell et al., 2013	морфин (мг)	5,8 ± 6,8	2,7 ± 0,1	2,7 ± 0,1
6.	Tan et al., 2009	морфин (мг)	4,0 ± 3,5	6,0 ± 5,5	7,0 ± 7,0

0,1–0,25 — малый эффект, 0,25–0,4 — средний эффект, > 0,4 — большой эффект.

Результаты исследования и их обсуждение. В табл. 2 представлены препараты и их дозы в первые 24 ч, используемые авторами для анальгезии в раннем послеоперационном периоде в зависимости от генотипа μ -опиоидного рецептора *OPRM1*.

При анализе потребности в наркотических анальгетиках в первые 24 ч в зависимости от генотипа было выявлено, что изменения носили однонаправленный характер и были выше как у носителей AG, так и у носителей GG-генотипа в сравнении с носителями AA-генотипа.

При этом потребность в наркотических анальгетиках у носителей AG-генотипа μ -опиоидного рецептора *OPRM1* была в среднем в 1,3 раза больше в сравнении с носите-

Таблица 3

Сравнение расхода наркотических анальгетиков у носителей генотипов AA и AG

Автор	Стандартная разница в значениях	Стандартная ошибка	Варианты	Доверительный интервал, ДИ 95 %		Z	P
				Нижнее значение	Верхнее значение		
Chou et al., 2006(a)	-0,021	0,449	0,202	-0,901	0,860	-0,046	0,963
Zhang et al., 2010	-0,155	0,163	0,027	-0,475	0,165	-0,948	0,343
Chou et al., 2006(b)	-0,252	0,276	0,076	-0,793	0,290	-0,910	0,363
Zhang et al., 2011	-0,065	0,169	0,029	-0,396	0,267	-0,383	0,702
Boswell et al., 2013	0,491	0,232	0,054	0,036	0,946	2,117	0,034
Tan et al., 2009	-0,568	0,071	0,005	-0,708	-0,429	-7,986	0,00001
Ren et al., 2015	-0,374	0,057	0,003	-0,486	-0,262	-6,543	0,00001

Z — тест Фишера; P — вероятность нулевой гипотезы.

Таблица 4

Сравнение расхода наркотических анальгетиков у носителей генотипов AA и GG

Автор	Стандартная разница в значениях	Стандартная ошибка	Варианты	Доверительный интервал, ДИ 95 %		Z	P
				Нижнее значение	Верхнее значение		
Chou et al., 2006(a)	-0,923	0,643	0,413	-2,183	0,338	-1,435	0,151
Zhang et al., 2010	-0,610	0,247	0,061	-1,094	-0,126	-2,470	0,014
Chou et al., 2006(b)	-0,631	0,286	0,082	-1,192	-0,069	-2,202	0,028
Zhang et al., 2011	-0,630	0,245	0,060	-1,109	-0,150	-2,57	0,010
Boswell et al., 2013	0,463	0,457	0,208	-0,432	1,358	1,014	0,311
Tan et al., 2009	-0,930	0,096	0,009	-1,118	-0,742	-9,682	0,0001
Ren et al., 2015	-0,802	0,079	0,006	-0,956	-0,647	-10,172	0,0001

Z — тест Фишера; P — вероятность нулевой гипотезы.

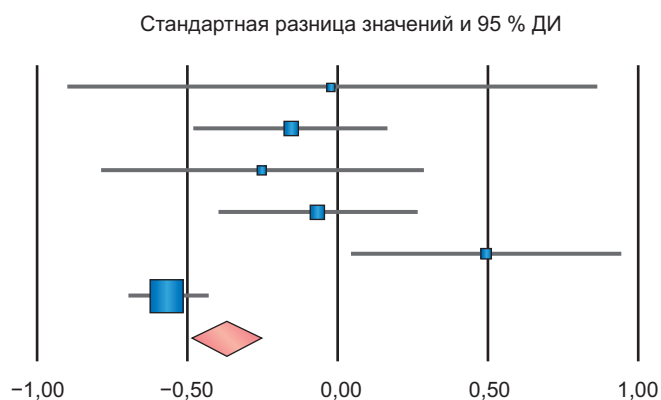


РИС. 1. Сравнение расхода наркотических анальгетиков у носителей 118AA и 118AG генотипа μ -опиоидного рецептора *OPRM1*

Примечание. Горизонтальные линии — характеристика отдельных исследований, их ширина пропорциональна вариабельности отдельных переменных. Ромб — результат метаанализа. Ширина ромба пропорциональна вариабельности. Расстояние от вертикальной линии до середины ромба пропорционально отношению шансов (OR). Если ромб не пересекает центральную вертикальную линию, то результат метаанализа статистически достоверен.

лями генотипа AA (ДИ от $-0,486$ до $-0,262$; $P = 0,00001$) (табл. 3, рис. 1).

Сравнение расхода наркотических анальгетиков между гомозиготными носителями G-аллеля и гомозиготными носителями A-аллеля (табл. 4, рис. 2) показало, что доза наркотического анальгетика у носителей генотипа GG в среднем была в 1,8 раза больше в сравнении с носителями AA-генотипа (ДИ от $-0,956$ до $-0,647$; $P = 0,0001$).

Обсуждение. Полученные данные указывают на то, что носители G-аллеля нуждались в больших дозах наркотических анальгетиков для достижения адекватной анальгезии, что согласуется с результатами других авторов. Так, в своем метаанализе Z.Y. Ren и соавт. показали, что носители G-аллеля нуждались в больших дозах наркотических анальгетиков в первые 24 ч в сравнении с носителями AA-генотипа, в то время как различия в потреблении наркотических анальгетиков в течение вторых суток выявлены не были [13]. В этой же работе авторы показали, что носители G-аллеля оценивали интенсивность болевого синдрома более высоко по визуально-аналоговой шкале в первые 24 ч после операции.

Данная особенность может быть обусловлена рядом причин. С. Bond и соавт. установили, что данный полиморфизм *OPRM1* повышает сродство μ -опиоидного рецептора к эндорфинам, при этом чувствительность к экзогенным опиоидам не изменяется [14]. В другой работе показано, что после взаимодействия с экзогенными лигандами (наркотическими анальгетиками) у носителей G-аллеля количество внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) было меньше в сравнении с носителями AA-генотипа, в то время как при взаимодей-

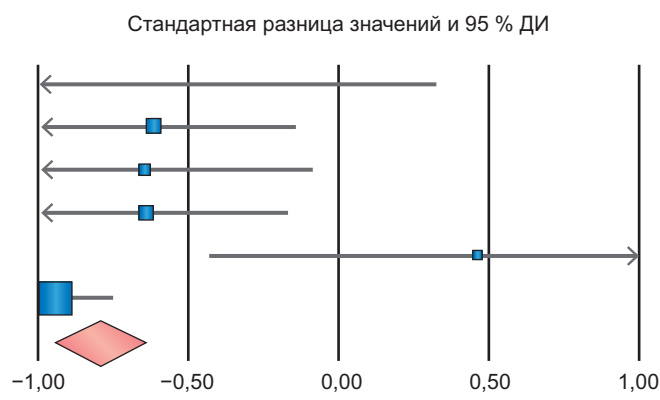


РИС. 2. Сравнение расхода наркотических анальгетиков у носителей 118AA и 118GG генотипа μ -опиоидного рецептора *OPRM1*

Примечание. Горизонтальные линии — характеристика отдельных исследований, их ширина пропорциональна вариабельности отдельных переменных. Ромб — результат метаанализа. Ширина ромба пропорциональна вариабельности. Расстояние от вертикальной линии до середины ромба пропорционально отношению шансов (OR). Если ромб не пересекает центральную вертикальную линию, то результат метаанализа статистически достоверен.

ствии с β -эндорфинами количество образованного цАМФ не отличалось между носителями различных генотипов *OPRM1* [15]. Данное исследование указывает на то, что носители G-аллеля менее чувствительны к наркотическим анальгетикам в сравнении с гомозиготными носителями A-аллеля. Другие авторы показали, что носители G-аллеля имели более низкий болевой порог в ответ на сдавление и термическое раздражение в сравнении с носителями A-аллеля [16]. Кроме того, E.J. Nestler показал, что у носителей генотипов 118GG и 118AG уровень кортизола и адренкортикотропного гормона был выше по сравнению с носителями генотипа 118AA после введения налоксона [17], что может изменять стресс-обусловленные реакции, вызванные активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на операционную травму.

Выводы. Полученные данные показывают, что полиморфизм μ -опиоидного рецептора A118G *OPRM1* влияет на потребность в наркотических анальгетиках в ранний послеоперационный период. Носители G-аллеля нуждаются в больших дозах наркотических анальгетиков для достижения адекватного обезболивания в первые 24 ч после операции в сравнении с носителями AA-генотипа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов. Авторами совместно разработан дизайн исследования. После поиска в базах данных, выполненного Махариным О.А., совместно авторами было отобрано шесть работ для проведения метаанализа. Женило В.М. принимал участие в обработке и редактировании полученных данных.

ORCID авторов

Махарин О.А. — 0000-0002-1700-0993

Женило В.М. — 0000-0001-6114-8963

Литература/References

1. Овечкин А.М., Шадрин Р.В., Шифман Е.М., Заболотских И.Б. Возможности и перспективы внедрения рекомендаций Американского общества боли по лечению послеоперационной боли (2016) в российскую клиническую практику, с учетом законодательных норм РФ, финансовой политики в области здравоохранения и традиционных подходов к лечению боли. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017; прил. 1: S4–S42. doi: 10.18821/1993-6508-2017-11-Supplement01-S4-S42. [Ovechkin A.M., Shadrin R.V., Shifman E.M., Zabolotskikh I.B. Vozможnosti i perspektivy vnedreniya rekomendatsiy amerikanskogo obshchestva boli po lecheniyu posleoperatsionnoy boli (2016) v rossiyskuyu klinicheskuyu praktiku, s uchetom zakonodatel'nykh norm RF, finansovoy politiki v oblasti zdravookhraneniya i traditsionnykh podkhodov k lecheniyu boli. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2017; prilozhenie 1: S4–S42. (In Russ)]
2. Осипова Н.А. Послеоперационное обезболивание в России: клинические и организационные аспекты. Общая реаниматология. 2013; 9(4): 5–10. [Osipova N.A. Posleoperatsionnoe obezbolivanie v Rossii: klinicheskie i organizatsionnye aspekty. Obshchaya reanimatologiya. 2013; 9(4): 5–10. (In Russ)]
3. Дугиева М.З., Свиридов С.В., Слепцова Н.И., Морозова К.В. Факторы риска развития длительного болевого синдрома после гинекологических операций. Общая реаниматология. 2012; 8(5): 56–60. [Dugieva M.Z., Sviridov S.V., Sleptsova N.I., Morozova K.V. Faktory riska razvitiya dlitel'nogo bolevoogo sindroma posle ginekologicheskikh operatsiy. Obshchaya reanimatologiya. 2012; 8(5): 56–60. (In Russ)]
4. Huang P., Chen C., Mague S.D. et al. A common single nucleotide polymorphism A118G of the μ -opioid receptor alters its N-glycosylation and protein stability. Biochem. J. 2012; 441(1): 379–386. doi: 10.1042/BJ20111050.
5. Bond C., LaForge K.S., Tian M. et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998; 95(16): 9608–9613.
6. Chou W.Y., Wang C.H., Liu P.H. et al. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. Anesthesiology 2006; 105: 334–337.
7. Zhang W., Yuan J.J., Kan Q.C. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. Anaesthesia. 2010; 65(2): 130–135.
8. Chou W.Y., Yang L.C., Lu H.F. et al. Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. Acta Anaesthesiol. Scand. 2006; 50: 787–792.
9. Zhang W., Yuan J.J., Kan Q.C. et al. Study of the OPRM1 A118G genetic polymorphism associated with postoperative nausea and vomiting induced by fentanyl intravenous analgesia. Minerva Anestesiol. 2011; 77: 33–39.
10. Boswell M.V., Stauble M.E., Loyd G.E. et al. The role of hydro-morphone and OPRM1 in postoperative pain relief with hydrocodone. Pain Physician. 2013; 16: E227–E235.
11. Tan E.C., Lim E.C., Teo Y.Y. et al. Ethnicity and OPRM variant independently predict pain perception and patient-controlled analgesia usage for post-operative pain. Mol. Pain. 2009; 5: 32.
12. Дембицкий С.С. Метаанализ: ключевые понятия и основы вычислений (на примере данных кросс-национальных исследований). Социология: теория, методы, маркетинг. 2012; 3: 160–174. [Dembitskiy S.S. Metaanaliz: klyuchevye ponyatiya i osnovy vychisleniy (na primere dannykh kross-natsional'nykh issledovaniy). Sotsiologiya: teoriya, metody, marketing. 2012; 3: 160–174. (In Russ)]
13. Ren Z.Y., Xu X.Q., Bao Y.P. et al. The impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. Pain Physician. 2015; 18(2): 131–152.
14. Bond C., LaForge K.S., Tian M. et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998; 95(16): 9608–9613.
15. Oertel B.G., Kettner M., Scholich K. et al. A common human micro-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. J. Biol. Chem. 2009; 284(10): 6530–6535.
16. Crist R.C., Berrettini W.H. Pharmacogenetics of OPRM1. Pharmacol. Biochem. Behav. 2014; 123: 25–33.
17. Nestler E.J. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. Neurobiol. Learn. Mem. 2002; 78(3): 637–647.