

ЕФЕКТИ НА CYP3A4 ГЕНЕТСКИ ПОЛИМОРФИЗАМ ВРЗ ПОСТОПЕРАТИВНАТА ПОТРОШУВАЧКА НА ФЕНТАНИЛ ПРИ ТРЕТМАН НА ПОСТОПЕРАТИВНАТА БОЛКА

Вања Џамбазовска-Трајковска¹, Јордан Нојков¹, Андријан Карталов¹, Биљана Кузмановска¹, Татјана Спировска¹, Ѓорѓи Трајковски², Реџеп Селџмани², Надица Матевска-Гешковска³, Александар Димовски³

¹ Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија, реанимација и интензивно лекување, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

² Универзитетска клиника за дигестивна хирурџија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

³ Факултет за фармација и биомолекуларни науки, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје

Цитирање: Џамбазовска-Трајковска В, Нојков Ј, Карталов А и сор. Ефекти на CYP3A4 генетски полиморфизам врз постоперативната потрошувачка на фентанил при третман на постоперативната болка. Арх Ј Здравје 2016; 8 (1):55-41

Клучни зборови: фентанил; CYP3A4; полиморфизам; постоперативна аналгезија

***Кореспонденција:** д-р Вања Џамбазовска-Трајковска. Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија, реанимација и интензивно лекување, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје, Република Македонија. E-mail: vanjadztrajkovska@gmail.com

Примено: 6-сеп-2016; **Ревидирано** 11-окт-2016; **Прифатено:** 28-окт-2016; **Објавено:** 30-дек-2016

Печатарски права: © 2016 Вања Џамбазовска-Трајковска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналностите автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Извадок

Минималната ефективна концентрација на опиоиден аналгетик може значајно да се разликува меѓу пациентите. Генетските фактори кои влијаат врз фармакокинетиката и фармакодинамиката на опиоидните аналгетици може да придонесат за различната осетливост на опиоидните аналгетици. Целта на оваа студија беше да се анализира влијанието на единечниот нуклеотиден полиморфизам на CYP3A4 генот врз осетливоста на опиоидните аналгетици при третманот на постоперативна болка кај пациенти оперирани од колоректален карцином. Материјал и методи: Во студијата беа вклучени 99 пациенти оперирани од колоректален карцином. Кај сите пациенти беше земена венска крв за ДНК изолација и генотипизација на CYP3A4 генот. Според генотипот пациентите беа поделени во три групи: G/G - хомозиготи со див тип алели (82), G/A - хетерозиготи со мутантни алели (15) и A/A - хомозиготи со мутантни алели (2). Кај сите пациенти постоперативно беше даден фентанил на PCA пумпа (patient- controlled analgesia). Степенот на болка и потрошувачката на фентанил беа анализирани и корелирани со резултатите од генетската анализа. Резултати: Пациентите со генотип G/G консумираше значително помалку фентанил ($339,15 \mu\text{g} \pm 54,7$) од пациентите во G/A генотипската група ($376,0 \mu\text{g} \pm 37,9$). Потрошувачката на фентанил постоперативно кај двајцата пациенти со A/A генотип беше 360 и 400 микрограми. Пациентите во G/G групата имаа сигнификантно помала болка од пациентите во G/A групата според VAS скалата 6 часа по операцијата и несигнификантно 12 часа, 18 часа и 24 часа по оперативниот зафат. Заклучок: Нашата студија покажува дека единечните нуклеотидни полиморфизми на CYP3A4 генот се поврзани со разликите во осетливоста на опиоиден аналгетик. Полиморфизмите на CYP3A4*G генот може да имаат улога на предиктор којшто ќе биде водич во терапијата на акутна болка постоперативно кај пациентите.

EFFECTS OF CYP3A4 GENETIC POLYMORPHISM ON POSTOPERATIVE FENTANYL CONSUMPTION IN TREATMENT OF POSTOPERATIVE PAIN

Vanja Dzmabzovska-Trajkovska¹, Jordan Nojkov¹, Andrijan Kartalov¹, Biljana Kuzmanovska¹, Tatjana Spirovska¹, Gjorgji Trajkovski², Redzep Seljmani², Nadica Matevska-Geshkovska³, Aleksandar Dimovski³

¹ University Clinic for traumatology, orthopedics, anesthesiology, reanimation and intensive care, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia.

² University Clinic for abdominal surgery, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia.

³ Faculty of pharmacy and biomolecular sciences, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia

Citation: Dzmabzovska-Trajkovska V, Nojkov J, Kartalov A, et al. Effects of CYP3A4 genetic polymorphism on postoperative fentanyl consumption in treatment of postoperative pain. Arch Pub Health 2016; 8(1): 35-41. [Macedonian]

Key words: fentanyl, CYP3A4, polymorphism, post-operative analgesia.

***Correspondence:** Dr Vanja Dzmabzovska-Trajkovska. University Clinic for traumatology, orthopedics, anesthesiology, reanimation and intensive care, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: vanjadztajkovska@gmail.com

Received: 6-Sep-2016; **Revised:** 11-Okt-2016;

Accepted: 28-Oct-2016; **Published:** 30-Dec-2016

Copyright: © 2016 Vanja Dzmabzovska-Trajkovska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Abstract

The minimal effective analgesic concentration of opioids required for satisfactory analgesia may differ significantly among patients. Genetic factors may contribute to the variable response to opioids by affecting their pharmacokinetics or pharmacodynamics. Methods: Ninety-nine patients undergoing abdominal surgery with colorectal anastomosis because of colorectal carcinoma were enrolled in the study. CYP3A4 was genotyped in all subjects and patients were divided into three groups according to their genotype: G/G - wild type homozygous (82), G/A - mutant heterozygous (15) and A/A - mutant homozygous (2). Intravenous fentanyl, patient-controlled analgesia was provided post-operatively for pain control in the first 24 hour after surgery. Opioid consumption and pain scores were evaluated. Results: Our main result is that patients in G/G genotype group consumed significantly less fentanyl (339.15 µg ± 54.7) than patients in G/A group (376.0 µg ± 37.9) in treatment of post-operative pain. Only two patients were in A/A group and received 360 and 400 µg fentanyl. Patients in G/G group had significantly lower VAS scores at 6 h postoperatively and non-significantly at 12h, 18 h and 24 h postoperatively. Conclusion: Our study indicates that the single nucleotide polymorphisms at CYP3A4 gene is associated with differences in opioid sensitivity. The CYP3A4 polymorphism may serve as an important genetic predictor to guide acute pain therapy in postoperative patients.

Вовед

Секој пациент може да биде различно осетлив на опиоидните аналгетици. Сè уште е потребно да се истражува и објаснува индивидуалната варијабилност во осетливоста на овие лекови. Минималната аналгетска концентрација на лекот потребна за задоволителна аналгезија може да варира меѓу пациентите. Постојат повеќе фактори кои може да имаат влијание врз различната осетливост на опиоиди, како што се факторите на околината, психолошките и генетските фактори. Прегледот од литературата покажува дека полиморфизмите на гените UGT2B7, OPRM1 и ABCB1 генот како и неопиоидниот систем (COMT генот) може да имаат влијание врз ефикасноста на морфинот. Досегашните истражувања на животни и луѓе сугерираат дека некои ензими кои ги метаболизираат лековите и ги транспортираат (метаболизери и транспортери) вклучувајќи го P450 {CYP} може да имаат важна улога во опиоидниот метаболизам, како што е транспортот на опиоидот во и надвор од опиоидните таргет-клетки. Овој процес има потенцијал да влијае врз интериндивидуалните разлики во опиоидната концентрација во човековото тело вклучувајќи го и мозокот.¹

Постојат повеќе гени, потенцијални кандидати, одговорни за осетливоста на опиоидите. Најмногу истражувани до сега се: CYP групата на ензими, μ -опиоидниот рецепторен ген (OPRM1 A/G), catechol-O-methyltransferase gene (COMT, Val158met) и ABCB1 генот. Ефектот на лекот е детерминиран од интерреакцијата на неколку генетски полиморфизми кои влијаат врз фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекот, вклучувајќи ги разликите во потенцијалот за врзување за рецепторите како и активноста на метаболизирачките ензими и транспортери на соодветниот лек. Заедно 20-25% од ефектите на клинички употребените лекови се алтерирани од генетските разлики на ензимите кои учествуваат во нивниот метаболизам. Цитохром P450 ензимскиот систем (CYP) има најголема улога, бидејќи овој систем е одговорен за 80% од фазата I на метаболизмот на лекот. Постојат четири метаболички конструкции од страна на ензимскиот систем одговорен за метаболизам на лековите: слаби разградувачи (PM - poor metabolizers), средни, (IM - intermediate metabolizers), силни (EM - extensive metabolizers) и многу силни разградувачи (UM - ultrarapid metabolizers).²

Генетските полиморфизми се важна причина за варијациите во осетливоста на лекот. Пациентите со генетски ензимски систем кои спаѓаат во групата на PM - слаби метаболизери

имаат најмалку една мутантна (неактивна ала) во склоп на генот и може да имаат повеќе несакани ефекти со нормална доза на лекот, поради намален метаболизам и зголемување на концентрацијата на лекот во крвта. Пациентите кои се во групата на EM - силни метаболизери, односно имаат две активни аели во склоп на генетскиот систем кои ги кодираат ензимите за разградба на лекот се очекува да имаат добар одговор на лекот кој го земаат. Клинички релевантните CYP3A ензими (CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7) имаат слични супстратни карактеристики и се локализирани предоминантно во црниот дроб. CYP3A4 е најголемиот цитохромски систем P450 присутен во црниот дроб. Постои голема интериндивидуална варијабилност во CYP3A4 експресијата на генот.³

Целта на студијата беше да се утврди дали генетските полиморфизми на CYP3A4 генот се независни предиктори за степенот на болка и потребата од опиоиди кај пациенти оперирани од колоректален карцином при третманот на постоперативната болка во првите 24 часа по операцијата.

Материјал и методи

Според својот дизајн ова е проспективна студија во која се регрутирани 100 пациенти примени на Клиника за дигестивна хирургија со дијагностициран колоректален карцином за операција - ресекција на дебело црево со колоно-колоно и колоно-ректо анастомоза, на возраст од 35-75 години и ASA (ASA - American Society of Anesthesiologists) 1-3. Еден пациент беше исклучен од студијата поради неможност да се изолира ДНК од земен примерок крв. Студијата е одобрена од Етичката комисија за истражување на луѓе (Бр. 03-6608/2). Сите пациенти потпишаа информативна согласност за учество во студијата. Пациентите беа оперирани во периодот помеѓу јули 2013 и февруари 2016 година.

Критериуми за невклучување на пациентите во студијата беа: психијатриско, кардиоваскуларно, хепатичко или бубрежно заболување, шеќерна болест; бременост, доење, историја на хронична болка, користење алкохол или какви било аналгетици и неспособност за соработка во проценката на болката.

Кај сите пациенти беше извршена абдоминална операција - ресекција на дебело црево со анастомоза под стандардна комбинирана општа/епидурална анестезија. По закрепнување од анестезијата секој пациент беше поставен на PCA пумпа (patient-controlled analgesia) за обезболување првиот постоперативен ден.

Пумпата содржи 1 mg fentanyl во 100 мл 0,9% NaCl, програмирана да даде во болус 20 µg fentanyl со 5 мин “lock out time”, 5 µg.h⁻¹; fentanyl континуирана инфузија, максимална доза 145µg.h⁻¹.⁴ Потрошената доза од лекот беше регистрирана од пумпата автоматски. Гадење и повраќање по абдоминална хирургија е честа појава, па затоа сите пациенти примија 30 mg метоклопрамид поделени во три дози. Пациентите беа континуирано следени во тек на првиот постоперативен ден (неинвазивен артериски притисок, срцева фреквенција и периферна пулсоксиметрија). Кај секој пациент беше земена 2 ml венска крв за генетска анализа. За евалуација на постоперативната болка користевме ВАС скала 0-10 (VAS -visual analogue scale). Задоволителна аналгезија е дефинирана со ВАС ≤3. Степенот на болка и несаканите ефекти беа нотирани на секои 6 часа по завршување на операцијата - 6, 12, 18 и 24 часа.^{4,6} Вкупната доза фентанил дадена во тек на 24 часа и степенот на болка во четирите временски точки беа анализирани и споредени со генетската анализа.

Генетска анализа

Генетската анализа беше извршена во Генетската лабораторија на Факултетот за фармација и биомолекуларни науки. За изолација на ДНК се користеше специјализиран кит за детекција на гени (Sacace Biotechnologies, Como, Italy) со автоматски екстрактор на ДНК (SaMag - 12 System, Sacace Biotechnologies, Como, Italy). Анализата на генот беше направена според протоколот на производителот. Квалитетот и квантитетот на ДНК беше утврдена со користење на NanoDrop 2000 спектрофотометар (Thermo Scientific, USA) со мерења на 260 и 280 nm. Полиморфизмите на CYP3A4*G (rs2242480) беа детектирани со соодветен есеј (TaqMan® Drug metabolism genotyping assays ID C_26201900_30, Applied biosystems, Life Technologies, USA).

Статистичка анализа

Статистичката обработка на податоците беше направена во статистичкиот програм SPSS 17 for Windows. За тестирањето на нормалноста во дистрибуцијата на податоците беа користени Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk's W тест. Категориските белези се прикажани со апсолутна и релативна застапеност, квантитативните белези со mean, SD. За споредување на трите генотипа во однос на анализираниите варијабли беа користени Chi-square test, Fisher exact test, Student-ов t test, One-way analysis of variance (post hoc Bonferroni test). Корелацијата помеѓу потрошувачката на фентанил со возраста и времетраењето на оперативната ин-

тервенција беше анализирана со Pearson-ов коефициент на линеарна регресија. За ниво на сигнификантност, односно значајност, беше земена вредноста на $p < 0,05$, а за високо сигнификантна вредноста на $p < 0,01$.

Резултати

Кај 99 пациенти беше изолирана ДНК, од која се типизираше генотипот на CYP3A4. Пациентите беа поделени во 3 групи според генотипот: група G/G - пациенти хомозиготи со див тип алели, група G/A - пациенти хетерозиготи со една мутантна алела и група A/A - пациенти хомозиготи со две мутантни алели. Во дистрибуцијата на трите генотипови на CYP3A4 генот доминираше генотипот G/G, со застапеност од 82,83% (82 пациенти), проследено од G/A генотипот, со застапеност од 15,15% (15 пациенти), и генотипот A/A, детектиран само кај 2 пациенти.

Табела бр 1. Алелна дистрибуција на генот CYP3A4

CYP3A4(RS2242480)	N (%)
генотип G/G	82 (82,83)
генотип A/A	2 (2,02)
генотип G/A	15 (15,15)
Вкупно	99 (100)

* G/G-хомозиготи со див тип алели, A/A- хомозиготи со мутантни алели, A/G –хетерозиготи со една мутантна алела

G/G и G/A генотиповите имаа почеста експресија кај машките пациенти (58,54%;66.67%), но статистичка сигнификантна разлика во половата дистрибуција не беше потврдена ($p=0,55$). Еден од двајцата испитаника со A/A генотип беше од машки пол, а другиот беше детектиран кај пациентка.

Експресијата на генотиповите на CYP3A4 не зависеше сигнификантно од возраста на пациентите ($p=0,4$). Просечната возраст на пациентите со G/G генотип беше $59,27 \pm 9,3$ години, на пациентите со G/A генотипот беше $59,53 \pm 11,3$ години, двајцата пациенти со експресија на A/A генотип беа на возраст од 45, односно 55 години. Пациентите со G/G и G/A алелот несигнификантно се разликуваа во однос на просечната висина ($p=0,49$) и просечна тежина ($p=0,7$). АСА скор два најчесто имаа пациентите со генотипот G/G и G/A, како и двајцата пациенти со A/A генотип (78,5%;80%). Разликата беше статистички несигнификантна во АСА скорот меѓу пациентите со G/G и G/A генотип ($p=0,9$).

Варијабла	CYP3A4 G/G (n=82)	CYP3A4 A/A (n=2)	CYP3A4 G/A (n=15)	p value
пол n (%)				
мажи n=59	48 (58,54)	1	10 (66,67)	^a p=0,55
жени n=40	34 (41,46)	1	5 (33,33)	
Возраст				
(mean±SD)	59,27 ± 9,3	50,0 ± 7,1	59,53 ± 11,3	^b p=0,9
Висина				
(mean±SD)	170,84 ± 8,0	165,0 ± 7,1	172,07 ± 7,3	^b p=0,58
Тежина				
(mean±SD)	74,51 ± 12,1	68,0 ± 32,5	75,8 ± 10,7	^b p=0,7
ACA n(%)				
1	14 (17,07)	0	2 (13,33)	^a p=0,9
2	64 (78,05)	2	12 (80)	
3	4 (4,88)	0	1 (6,67)	
Времетраење на операција (минути)				
(mean±SD)	193,29 ± 36,5	172,5 ± 74,2	195,0 ± 34,9	^b p=0,87

Табела бр 2.
Демографски карактеристики на пациентите и клинички податоци според генотипот

^a(Chi-square test)

^b(Student-ov t test)

^c(Fisher exact test)

G/G - хомозиготи со див тип алеку, A/A - хомозиготи со мутантни алеку, A/G –хетерозиготи со една мутантна алеку

Во статистичката анализа беа компарирани само групите со генотип G/G и G/A
ACA (ASA) - American Society of Anesthesiologists

ВАС скалата имаше сигнификантно различна просечна вредност меѓу групите G/G и G/A генотип, 6 часа постоперативно ($p=0,03$), а не-сигнификантна во останатите постоперативни времиња. Испитаниците со G/A генотип, 6 часа по интервенцијата имале значајно посилен болка споредено со испитаниците со G/G генотип.

Интраоперативната потрошувачка на фентанил не зависеше сигнификантно од типот на генотипот на CYP3A4 генот ($p=0,165$), додека постоперативната потрошувачка беше сигнификантно различна во групите пациенти со G/G и G/A генотип ($p=0,032$). Во групата со G/G генотип беше измерена сигнификантно пониска просечна потрошувачка на фентанил, споредено со групата со генотип G/A ($339,15 \pm 54,7$ наспроти $376,0 \pm 37,9$). Потрошувачката на фентанил постоперативно кај двајцата пациенти со A/A генотип беше 360 и 400 микрограма.

Постоперативната потрошувачка на фентанил не зависеше сигнификантно од полот на пациентите со двата алеку ($p=0,6$; $p=0,4$).

Дискусија

Опиоидите, вклучувајќи ги морфинот и фентанилот се најчесто користени лекови за третман на акутна и хронична болка повеќе години наназад. Интериндивидуалните разлики на аналгетската ефикасност на овие лекови се подолго време познати. Последните години со развојот на фармакогенетиката е поставена хипотезата дека различната опиоидна осетливост кај пациентите е резултат од различната генетска конструкција на генот којшто е одговорен за активноста на ензимите кои го метаболизираат, транспортираат и го врзуваат лекот во целните клетки.⁷⁻⁹ Повеќе фактори вклучувајќи ги полот, возраста, тежината и одредени заболувања се поврзуваат со разлики во ефикасноста на лековите. Ефикасноста на лекот зависи и од генетски фактори.¹⁰ Лекот фентанил главно се разградува до норфентанил со помош на ензимот P450 3A4 (CYP 3A4) по пат на хепатална биотрансформација.¹¹ Индивидуалните генетски разлики во активноста и

Варијабла	CYP3A4 G/G (n=82)	CYP3A4 A/A (n=2)	CYP3A4 G/A (n=15)	p value
VAS (6h)				
(mean±SD)	3,29 ± 1,8	4,5 ± 0,7	4,33 ± 1,1	^b p=0,03*
VAS (12h)				
(mean±SD)	2,62 ± 1,1	3,0 ± 0	3,2 ± 0,8	^b p=0,052
VAS (18h)				
(mean±SD)	2,09 ± 0,8	2,0 ± 0	2,4 ± 0,6	^b p=0,18
VAS (24h)				
(mean±SD)	1,49 ± 0,8	2,0 ± 0	1,53 ± 0,7	^b p=0,8

Табела бр. 3
Степен на болка според ВАС скала 6, 12, 18 и 24 часа по операција кај трите генотипски групи

Post hoc analysis
Bonferroni

VAS - visual analogue scale

G/G - хомозиготи со див тип алеку, A/A - хомозиготи со мутантни алеку, A/G –хетерозиготи со една мутантна алеку

Варијабла	CYP3A4 G/G (n=82)	CYP3A4 A/A (n=2)	CYP3A4 G/A (n=15)	p value
Постоперативна потрошувачка на фентанил (микрограми)				
(mean±SD)	339,15 ± 54,7	380,0 ± 28,3	376,0 ± 37,9	^b p=0,032*
Постоперативна потрошувачка на фентанил (микрограми) (mean±SD)				
мажи n=59 жени n=40	341,86 ± 61,4 335,3 ± 44,3 ^b p=0,6		382 ± 43,7 364 ± 21,9 ^b p=0,4	

Табела бр.4
Постоперативна потрошувачка на фентанил (микрограми) кај трите групи

Post hoc analysis Bonferroni

експресијата на ензимот CYP3A4 директно влијаат врз фармакокинетиката на лекот.¹²⁻¹⁵ Има малку студии во литературата кои го истражувале влијанието на генетските полиморфизми на генот CYP3A4 врз индивидуалната осетливост на фентанил. *Zhang W et al.* ја истражувале активноста на CYP3A4 врз степенот на болка и потрошувачката на фентанил кај пациентки кои биле подложени на гинеколошка интервенција, хистеректомија или миомектомија. Постоперативно пациентките примале фентанил на PCA пумпа. Пациентките со генотип G/G (хомозиготи со див тип алели) потрошиле помалку фентанил во првите 24 часа постоперативно при третман на болка за разлика од другите две групи.¹⁴ Истиот автор направил уште една студија во која го истражувал комбинираното влијание на генот CYP3A5 и генот CYP3A4 кај друга група пациентки по гинеколошка операција врз потрошувачката на фентанил и степенот на болка. Ова истражување покажало дека полиморфизмите на генот CYP3A5 не влијаат врз степенот на болка и потрошувачката на фентанил, меѓутоа комбинацијата од полиморфизмите на CYP3A4 и CYP3A5 значајно влијаела врз индивидуалната осетливост на опиоидите.¹⁵ Друга студија која ја покажува поврзаноста на варијациите на CYP3A4 генот со степенот на болка, потрошувачката на фентанил и несаканите ефекти е студијата на *Yuan R et al.* од 2011 год. Авторот во оваа студија користел фентанил за PCA аналгезија во третманот на постоперативна болка по абдоминална операција. За разлика од нашето истражување, во оваа студија е одредувана е и концентрацијата на фентанил во серум за да се утврди директното влијание на генетскиот полиморфизам на CYP3A4 врз метаболизмот на фентанил. Пациентите со генотип G/G побарувале помалку фентанил за постоперативно обезболување отколку пациентите во другите две групи. Заклучокот на авторот е во корелација со нашите резултати и заклучоци дека CYP3A4 генетскиот полиморфизам е поврзан со фармакокинетиката на опиоидите. Анализирањето на овој ген може да биде предиктор за индивидуалната потреба од опиоиди.¹⁶ Студијата на *Yuan J et al.* од 2015 годи-

на ја анализира поврзаноста со CYP3A4 полиморфизмите со метаболизмот на фентанил кај пациенти подложени на хепатална хирургија. И во ова истражување е најдена позитивна корелација на различниот генетски профил на CYP 3A4 со фармакокинетиката на лекот.¹⁷ Полиморфизмите на CYP3A4 генот имаат влијание врз аналгетскиот ефект на фентанил е заклучокот и од студијата на *Dong Zl et al.* направена врз пациентки по хистеректомија, кој кои исто така се користел фентанил на PCA пумпа.¹⁸ Нашата студија има неколку ограничувања. Прво, не е одредувана концентрацијата на фентанил во плазма, а со тоа и директното влијание на генетските полиморфизми врз метаболизмот на фентанил. Второ, во студијата се вклучени мажи и жени, со што не е исклучено евентуалното влијание на полот врз степенот на болка. Трето, анализираваме влијание на еден генетски полиморфизам, оставајќи неколку други потенцијални гени кои може да влијае врз фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекот.

Заклучок

Полиморфизмите на CYP3A4 генот имаат влијание врз степенот на болка и потребата од фентанил кај пациенти при третманот на акутна постоперативна болка по колоректална хирургија. Во иднина генотипизацијата на CYP3A4 би можела да послужи како значаен предиктор на опиоидната осетливост при третман на силната постоперативна болка во првите 24 часа по оперативниот зафат. Потребни се дополнителни истражувања за влијанието на овие генетски полиморфизми во третманот на интраоперативната болка со опиоиди и во доцниот постоперативен период.

Литература

1. Smith HS. Variations in opioid responsiveness. *Pain Physician.* 2008;11(2):237-48.
2. Vuilleumier PH, Stamer UM, Landau R. Pharmacogenomic consideration in opioid analgesia. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012;5:73-87.

3. Bozina N, Bradamante V, Lovrić M. Genetic Polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2009;60(2):217-42.
4. Zhang W, Chang YZ, Kan QC, Zhang LR, Lu H, Chu QJ, Wang ZY, Li ZS, Zhang J. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia* 2010; 65(2):130-5.
5. Sia AT, Lim Y, Lim EC, Goh RW, Law HY, Landau R, Teo YY, Tan EC. A118G Single Nucleotide Polymorphism of Human-Opioid Receptor Gene Influences Pain Perception and Patient-controlled Intravenous Morphine Consumption after Intrathecal Morphine for Postcesarean Analgesia. *Anesthesiology* 2008; 109:520-6.
6. Chou WY, Yang LC, Lu HF, Ko JY, Wang CH, Lin SH, Lee TH, Concejero A, Hsu CJ. Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006, 50:787-92.
7. Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR and Sora I. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26:311-7.
8. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets and side effects. *N Engl J Med.* 2003; 348:538-49.
9. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med.* 2003; 348:529-37.
10. Hu YF, Qiu W, Liu ZQ, et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33:1093-8.
11. Feierman DE, Lasker JM. Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes. Role of CYP3A4. *Drug Metab Dispos* 1996; 24:932-9.
12. Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng YF, Wood AJ, Guengerich FP, Wood M. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesth Analg* 1996; 82:167-72.
13. Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy and drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1997; 25:1072-80.
14. Zhang W, Chang YZ, Kan QC, Zhang LR, Li ZS, Lu H, Wang ZY, Chu QJ, Zhang J. CYP3A4*1G genetic polymorphism influences CYP3A activity and response to fentanyl in Chinese gynecologic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(1):61-6.
15. Zhang W, Yuan JJ, Kan QC, Zhang LR, Chang YZ, Wang ZY, Li ZS. Influence of CYP3A5*3 polymorphism and interaction between CYP3A5*3 and CYP3A4*1G polymorphisms on post-operative fentanyl analgesia in Chinese patients undergoing gynaecological surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28(4):245-50.
16. Yuan R, Zhang X, Deng Q, Wu Y, Xiang G. Impact of CYP3A4*1G polymorphism on metabolism of fentanyl in Chinese patients undergoing lower abdominal surgery. *Clin Chim Acta* 2011; 412(9-10):755-60.
17. Yuan JJ, Hou JK, Zhang W, Chang YZ, Li ZS, Wang ZY, Du YY, Ma XJ, Zhang LR, Kan QC, Candiotti KA. CYP3A4 * 1G Genetic Polymorphism Influences Metabolism of Fentanyl in Human Liver Microsomes in Chinese Patients. *Pharmacology.* 2015; 96 (1-2):55-60.
18. Dong ZL, Li H, Chen QX, Hu Y, Wu SJ, Tang LY, Gong WY, Xie GH, Fang XM. Effect of CYP3A4*1G on the fentanyl consumption for intravenous patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy in Chinese Han population. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37(2):153-6.