Анестезиология и реаниматология
2026, №3, с. 6–16
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20260316

Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology
2026, No. 3, pp. 6–16
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20260316

Полиморфизм генов *COMT, OPRM1, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9* и эффективность послеоперационного обезболивания открытых кардиохирургических вмешательств

© Дмитрий Алексеевич Свирский[1], Юлия Михайловна Звездина[1], Дмитрий Александрович Волков[1, 2], Константин Валентинович Паромов[2], Михаил Юрьевич Киров[1, 2]

[1]ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия;
[2]ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск, Россия

РЕЗЮМЕ

В современном мире все большее внимание уделяется персонализированной медицине, основой которой является своевременная оценка индивидуальных особенностей пациента. При такой оценке наряду с вариативными фенотипическими признаками должны быть учтены различные маркеры, в том числе генетические. Важную роль в лечении пациентов, перенесших открытые кардиохирургические операции, играет их скорейшая реабилитация, которая не может быть обеспечена без адекватного и своевременного обезболивания.

Цель исследования. Изучить ассоциацию полиморфных маркеров генов *COMT, OPRM1, CYP2D6, CYP2B6* и *CYP2C9* с эффективностью послеоперационного обезболивания при открытых кардиохирургических вмешательствах.

Материал и методы. В пилотное обсервационное исследование включили 90 пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства с применением срединной стернотомии. В послеоперационном периоде мультимодальное обезболивание проводили с применением фентанила, трамадола, парацетамола и кетопрофена. Ежесуточно производили оценку выраженности боли в покое и при кашле по цифровой рейтинговой шкале, послеоперационной тошноты и рвоты, зуда, задержки мочи, степени седации, ощущений в области послеоперационной раны, учитывали расход анальгетиков. Однократно провели молекулярно-генетический анализ для определения аллелей и генотипов следующих однонуклеотидных вариантов: rs1065852 гена *CYP2D6*, rs1799971 гена *OPRM1*, rs4680 гена *COMT*, rs2279343 гена *CYP2B6*, rs1799853 гена *CYP2C9*.

Результаты. Использованная схема аналгезии открытых кардиохирургических вмешательств не обеспечивала качественного обезболивания в первые трое суток после операции. Женский пол можно рассматривать в качестве предиктора длительности и интенсивности болевого синдрома, а также выраженности седации. Наибольший интерес из оцененных генетических маркеров вызывает выявленный у 54,5% пациентов гомозиготный генотип AA rs4680 гена *COMT*, который, однако, не может быть использован в качестве предиктора интенсивности боли и расхода анальгетиков. Через 6 мес после операции у 24,5% пациентов сохранялась боль в груди, а у 13,2% нарушалось качество жизни.

Заключение. В исследуемой группе носителями гомозиготного генотипа AA rs4680 гена *COMT* оказались 54,5% пациентов. Клиническая значимость генетических полиморфизмов для оценки эффективности послеоперационного обезболивания в кардиохирургии остается предметом дискуссий и зависит от схемы анальгезии.

Ключевые слова: *генетический полиморфизм, кардиохирургия, обезболивание, полиморфные маркеры генов.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Свирский Д.А. — https://orcid.org/0000-0001-5798-9209
Звездина Ю.М. — https://orcid.org/0000-0002-5725-0145
Волков Д.А. — https://orcid.org/0000-0003-1558-9391
Паромов К.В. — https://orcid.org/0000-0002-5138-3617
Киров М.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-4375-3374
Автор, ответственный за переписку: Свирский Д.А. — e-mail: dsvirskiy@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Свирский Д.А., Звездина Ю.М., Волков Д.А., Паромов К.В., Киров М.Ю. Полиморфизм генов *COMT*, *OPRM1*, *CYP2B6*, *CYP2D6*, *CYP2C9* и эффективность послеоперационного обезболивания открытых кардиохирургических вмешательств. *Анестезиология и реаниматология*. 2026;3:6–16. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20260316

Polymorphism of the *COMT, OPRM1, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C9* genes and effectiveness of analgesia in cardiac surgery

© D.A. Svirskii[1], Yu.M. Zvezdina[1], D.A. Volkov[1, 2], K.V. Paromov[2], M.Yu. Kirov[1, 2]

[1]Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;
[2]Volosevich Arkhangelsk City Clinical Hospital No. 1, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. A personalized medicine involving timely assessment of individual characteristics of patients is important in modern world. This assessment takes into account not only variable phenotypic traits but also various markers, including genetic markers. An important aspect of treatment after open-heart surgery is early rehabilitation that cannot be achieved without adequate and timely analgesia.

Objective. To study the association of polymorphic markers of the *COMT*, *OPRM1*, *CYP2D6*, *CYP2B6*, and *CYP2C9* genes with effectiveness of postoperative pain relief in open-heart surgery.

Material and methods. A pilot observational study involved 90 patients who underwent cardiac surgery through median sternotomy. Postoperative multimodal anesthesia implied fentanyl, tramadol, paracetamol, and ketoprofen. Pain severity was daily assessed using digital rating scale at rest and coughing. Postoperative nausea, vomiting, itching, urinary retention, sedation and sensations around postoperative wound were also evaluated. Consumption of analgesics was measured postoperatively. A single molecular genetic analysis was performed to determine the alleles and genotypes of the following single nucleotide variants: rs1065852 of the *CYP2D6* gene, rs1799971 of the *OPRM1* gene, rs4680 of the *COMT* gene, rs2279343 of the *CYP2B6* gene, rs1799853 of the *CYP2C9* gene.

Results. Current analgesia scheme for open heart surgery does not provide adequate pain relief within three postoperative days. Female gender was a predictor of duration and intensity of pain syndrome, as well as sedation depth. Among genetic markers, homozygous genotype AA rs4680 of the *COMT* gene identified in 54.5% of patients is of the greatest interest. However, it cannot be used as a predictor of pain intensity and analgesic consumption. In six months after surgery, 24.5% of patients with median sternotomy still experienced chest pain, and 13.2% reported QoL impairment.

Conclusion. In the study group, 54.5% of patients were carriers of homozygous genotype AA rs4680 of the *COMT* gene. Clinical significance of this genetic polymorphism for evaluating the effectiveness of pain management in cardiac surgery is still a matter of debate and depends on specific analgesia regimen.

Keywords: *genetic polymorphism, pain management, cardiothoracic surgery, polymorphic gene markers.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Svirskii D.A. — https://orcid.org/0000-0001-5798-9209
Zvezdina Yu.M. — https://orcid.org/0000-0002-5725-0145
Volkov D.A. — https://orcid.org/0000-0003-1558-9391
Paromov K.V. — https://orcid.org/0000-0002-5138-3617
Kirov M.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-4375-3374
Corresponding author: Svirskii D.A. — e-mail: dsvirskiy@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Svirskii DA, Zvezdina YuM, Volkov DA, Paromov KV, Kirov MYu. Polymorphism of the *COMT, OPRM1, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C9* genes and effectiveness of analgesia in cardiac surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2026;3:6–16. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20260316

Введение

Для эффективной терапии пациентов, перенесших открытые кардиохирургические операции, важно обеспечить раннюю реабилитацию и адекватное обезболивание. Эффективность анальгезии во многом зависит от корректности назначенной противоболевой терапии, мануальных навыков анестезиолога и доступности современных фармакологических препаратов, однако важную роль играют и генетические факторы [1—4].

При мутации генов, кодирующих специфические рецепторы или ферменты, которые участвуют в метаболизме анальгетиков, возможны различные варианты сочетаний аллелей. Аллельные варианты являются причиной изменения ферментативной активности, которая может быть крайне высокой, промежуточной и низкой [5, 6]. Даже при частичном снижении активности фермента у пациента возможны изменения в болевой чувствительности, фармакокинетике анальгетиков и потребности в них. При формировании гомозиготного генотипа по полиморфному маркеру могут измениться риски развития осложнений, хронизации боли и сильнее выраженных побочных эффектов от использования анальгетиков [6, 7].

Нами найдено описание единичных исследований [8—10] и несколько метаанализов [11, 12], в которых изучалось влияние полиморфизма генов, участвующих в формировании и поддержании боли у пациентов кардиохирургического профиля. Однако нет работ, оценивающих роль полиморфных вариантов rs1065852 гена *CYP2D6*, rs1799971 гена *OPRM1*, rs4680 гена *COMT*, rs2279343 гена *CYP2B6* и rs1799853 гена *CYP2C9* одновременно. При планировании данного исследования мы исходили из гипотезы, что носители определенных генетических вариантов могут быть более восприимчивы к послеоперационной боли, а также иметь некоторые особенности метаболизма анальгетиков. Для проверки данной гипотезы проведено пилотное проспективное сплошное когортное исследование, направленное на выявление ассоциации между полиморфными маркерами указанных выше генов, эффективностью послеоперационной анальгезии и расходом обезболивающих препаратов у пациентов кардиохирургического профиля, оперированных с применением срединной стернотомии.

Цель исследования — изучить ассоциацию полиморфных маркеров генов *COMT, OPRM1, CYP2B6, CYP2D6* и *CYP2C9* с эффективностью послеоперационного обезболивания при открытых кардиохирургических вмешательствах.

Материал и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №08/10-21 от 27.10.21). В сплошное когортное проспективное исследование включили 90 пациентов (60 мужчин и 30 жен-

щин) в возрасте от 22 до 87 лет, оценка физического статуса по ASA — III—IV класс. *Критерии включения:* плановый характер оперативного вмешательства, возраст старше 18 лет, хирургический доступ через срединную стернотомию, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. *Критерии невключения:* наличие психических нарушений, аллергия на используемые анальгетики, отказ от участия в исследовании, несоответствие критериям включения. *Критерии исключения:* потребность в продленной искусственной вентиляции легких и вазопрессорной поддержке более 24 ч, послеоперационный делирий, осложнения в послеоперационном периоде, повторное оперативное вмешательство.

Исследование выполнено на базе кардиохирургического отделения и кардиореанимации ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич» (г. Архангельск) в период с февраля по апрель 2025 г.

Исходно в исследование включены 98 пациентов, перенесших открытые кардиоторакальные вмешательства, 8 из них исключили по причине развития послеоперационных осложнений или смерти. По характеру операций пациенты распределены следующим образом: коронарное шунтирование (n=42), коррекция клапанной патологии (n=29), вмешательства на восходящей аорте и ее дуге (n=10), а также их комбинации (n=9).

Во время предоперационного осмотра пациентам объясняли правила пользования цифровой рейтинговой шкалой (ЦРШ). Значение крайних показателей этой шкалы описывали как: 0 — боли нет, 10 — невообразимая боль, приводя примеры разных видов боли в соотношении их с положением на шкале.

Для премедикации использовали анксиолитики (феназепам) и блокаторы протонной помпы (омепразол), за 30 мин до подачи в операционную — тримеперидин и хлоропирамин.

В операционной осуществляли мониторинг в соответствии с Гарвардским стандартом безопасности. После катетеризации периферической вены и периферической артерии выполняли индукцию в анестезию (фентанил 0,1—0,2 мг, пропофол 1—2 мг на 1 кг массы тела, рокуроний 0,6—1,0 мг на 1 кг массы тела) и интубацию трахеи. Искусственную вентиляцию легких проводили в режиме, контролируемом по объему, с протективными параметрами для обеспечения SpO_2>94% и нормокапнии. Поддержание анестезии обеспечивали ингаляцией севофлурана в концентрации 0,7—1,0 МАК. Обезболивание достигали инфузией фентанила в дозе 0,1—0,3 мкг на 1 кг массы тела в час. При развитии гипотензии препаратом выбора для поддержания среднего артериального давления (АДср) в пределах 65—75 мм рт.ст. был норадреналин. Инфузионную терапию корректировали индивидуально, исходя из соматического статуса и клинической ситуации. После окончания хирургического вмешательства осуществляли транспортировку пациента в отделение кардиохирургической реанимации (КХР), экстубацию трахеи проводили при отсутствии противопоказаний в течение 6—12 ч после операции.

При поступлении в КХР у всех больных брали образцы венозной крови в пробирку с K_3ЭДТА, которую затем маркировали и замораживали при −20°С до момента окончания сбора образцов и проведения анализа на базе Научной клинико-диагностической лаборатории Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России (г. Архангельск).

Выделение геномной ДНК из образцов цельной крови осуществляли с использованием набора реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1» (ООО «Научно-производственная фирма Синтол», Россия) согласно инструкции производителя. Фармакогенетическое тестирование включало определение аллелей и генотипов следующих однонуклеотидных вариантов: rs1065852 гена *CYP2D6*, rs1799971 гена *OPRM1*, rs4680 гена *COMT*, rs2279343 гена *CYP2B6*, rs1799853 гена *CYP2C9* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе DTprime 5 («ДНК-Технология», Россия) в соответствии с инструкцией к наборам реагентов «SNP-Скрин» (ООО «Научно-производственная фирма Синтол», Россия).

В послеоперационном периоде в конце каждых суток до момента выписки исследование включало оценку интенсивности болевого синдрома по ЦРШ в покое и при кашле. Пациентам предлагали поставить отметку на отрезке с отметками 0—10, соответствующую ощущению боли. Интенсивность болевого синдрома до 3 баллов характеризовалась как незначительная боль, 4—7 — как умеренная, более 7— как мучительная. Кроме выраженности боли оценивали степень седации (бодрствование принимали за 0 баллов, заторможенность — 1 балл, сонливость — 2 балла, сон — 3 балла), наличие тошноты и рвоты, задержки мочи, а также появление ощущений жжения, онемения, ползания мурашек в области стернотомной раны. Учитывали расход анальгетиков.

Обезболивание проводили по мультимодальному принципу с применением фентанила, трамадола, парацетамола и кетопрофена, введение которых осуществляли в соответствии с принятым в учреждении протоколом.

Через 6 мес после оперативного вмешательства проведен телефонный опрос, задавали два вопроса: «Есть ли у Вас боль в области послеоперационной раны?» и «Нарушает ли эта боль качество Вашей жизни?».

Расчет размера выборки не проводили в связи с пилотным характером исследования. Статистический анализ выполняли с помощью пакета статистических программ R (ver. 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Австрия), библиотека klaR (version 1.7-3, Technische Universität Dortmund, Германия), SNPStats (Institut Catala d`Oncologia, Hospital Duran I Reynals, Каталония). Количественные данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M\pm SD$) для переменных с нормальным распределением и медиана с межквартильным интервалом (Me; IQR) в случае переменных со скошенным распределением. Качественные данные представлены как абсолютные значения и процентные доли. При статистическом анализе для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Шапиро—Уилка. Для сравнения между группами применяли U-критерий Манна—Уитни и критерий Краскела—Уоллиса. Для проведения внутригрупповых сравнений использованы критерии Уилкоксона и Фридмана. Линейная регрессия применена для установления взаимосвязи пола (0 — женщина, 1 — мужчина) с количеством дней болевого синдрома в покое и при кашле более 3 баллов и 4 баллов соответственно, а также с продолжительностью седации в послеоперационном периоде. Результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в **табл. 1**.

Генетический анализ показал, что более 50% пациентов исследуемой группы являются носителями гомозигот-

Таблица 1. **Демографическая и клиническая характеристика пациентов**

Table 1. **Demographic and clinical characteristics of patients**

Параметр	Пациенты (*n*=90)
Возраст, годы	64,8±11,8
Пол, мужчины/женщины	60/30
Масса, кг	79,5±14,1
Рост, см	168,4±7,8
Продолжительность вмешательства, мин	206,8±63,3
Длительность госпитализации, сут	15,3±6,1

ного генотипа AA rs4680 гена *COMT*. Другие исследуемые полиморфизмы не показали клинически значимых особенностей, частота гомозиготного генотипа GG rs2279343 гена *CYP2B6* не превышала 6,7%, генотипа GG rs1799971 гена *OPRM1* — 3,3%, генотипа TT rs1799853 гена *CYP2C9* — 4,5%. Подробные результаты представлены в **табл. 2, 3**.

При проведении теста на соответствие распределений аллелей и генотипов по полиморфным маркерам исследуемых генов равновесию Харди—Вайнберга показано, что распределение аллелей и генотипов по маркеру rs1199971 гена *OPRM1* и маркеру rs1065852 гена *CYP2D6* соответствует данному равновесию, тогда как распределения по другим изучаемым полиморфным маркерам не соответствуют.

Таблица 2. **Частота аллелей в исследуемой популяции, *n* (%)**

Table 2. **Frequency of alleles in study population, *n* (%)**

Ген	Преобладающий генотип	Реже встречающийся генотип	Наиболее редкий генотип	Равновесие Харди—Вайнберга
COMT (rs4680) общий	AA 49 (54,5)	GG 21 (23,3)	GA 20 (22,2)	<0,0001
Мужчины	35	13	12	
Женщины	14	8	8	
OPRM1 (rs1799971) общий	AA 61 (67,8)	AG 26 (28,9)	GG 3 (3,3)	1
Мужчины	41	19	0	
Женщины	20	7	3	
CYP2D6 (rs1065852) общий	CC 65 (72,2)	CT 25 (27,8)	TT 0(0)	0,2
Мужчины	42	18		
Женщины	23	7		
CYP2B6 (rs2279343) общий	AG 84 (93,3)	GG 6 (6,7)	AA 0 (0)	<0,0001
Мужчины	55	5		
Женщины	29	1		
CYP2C9 (rs1799853) общий	CC 70 (77,8)	CT 15 (16,7)	TT 5 (4,5)	0,011
Мужчины	45	11	4	
Женщины	25	4	1	

Таблица 3. **Распределение частот гаплотипов исследуемых генов**

Table 3. **Distribution of gene haplotype frequencies**

№	*COMT*	*OPRM1*	*CYP2B6*	*CYP2D6*	*CYP2C9*	Всего	Кумулятивная частота
1	A	A	G	C	C	0,2072	0,2072
2	A	A	A	C	C	0,2061	0,4134
3	G	A	G	C	C	0,0966	0,51
4	A	G	G	C	C	0,0841	0,5941
5	G	A	A	C	C	0,0833	0,6774
6	G	G	A	C	C	0,0716	0,749
7	A	A	A	T	C	0,05	0,799
8	G	A	G	T	C	0,0489	0,8479
9	A	A	G	C	T	0,0431	0,891
10	G	A	G	C	T	0,0352	0,9262
11	A	A	A	T	T	0,0218	0,9479
12	A	A	G	T	T	0,0182	0,9662
13	A	G	A	C	C	0,0132	0,9794
14	A	A	A	C	T	0,0118	0,9911

Изучение интенсивности боли показало высокие значения (более 4 баллов по ЦРШ) при кашле в течение первых трех послеоперационных суток. В 1-е сутки количество пациентов, испытывающих выраженную боль, составило 77%, на 2-е сутки — 69%, на 3-и сутки — 51%. К 12-м суткам клинического наблюдения выраженность боли как в покое, так и при кашле снижалась, однако не достигала нулевых значений **(рис. 1)**.

Женский пол был статистически значимым предиктором для прогноза продолжительности боли как в покое (β=–0,75, p=0,33; 95% ДИ [–1,43; –0,06], R^2=0,051, F=4,7, p=0,33), так и при кашле (β=–2,13, p=0,002; 95% ДИ [–3,5; –0,08], R^2=0,11, F=10,3, p=0,002).

Анализ связи генотипов с интенсивностью боли в 1-е сутки послеоперационного периода выявил ряд тенденций, но статистически значимых различий не было **(рис. 2)**.

Оцениваемые в ходе исследования симптомы развития нейропатической боли отмечены у 6,7% пациентов и носили транзиторный характер **(рис. 3)**.

Фентанил применяли интраоперационно у всех (100%) пациентов со средней дозой 1,30±0,08 мг, что в морфиновых эквивалентах соответствует 130,1±8,5 мг **(рис. 4)**.

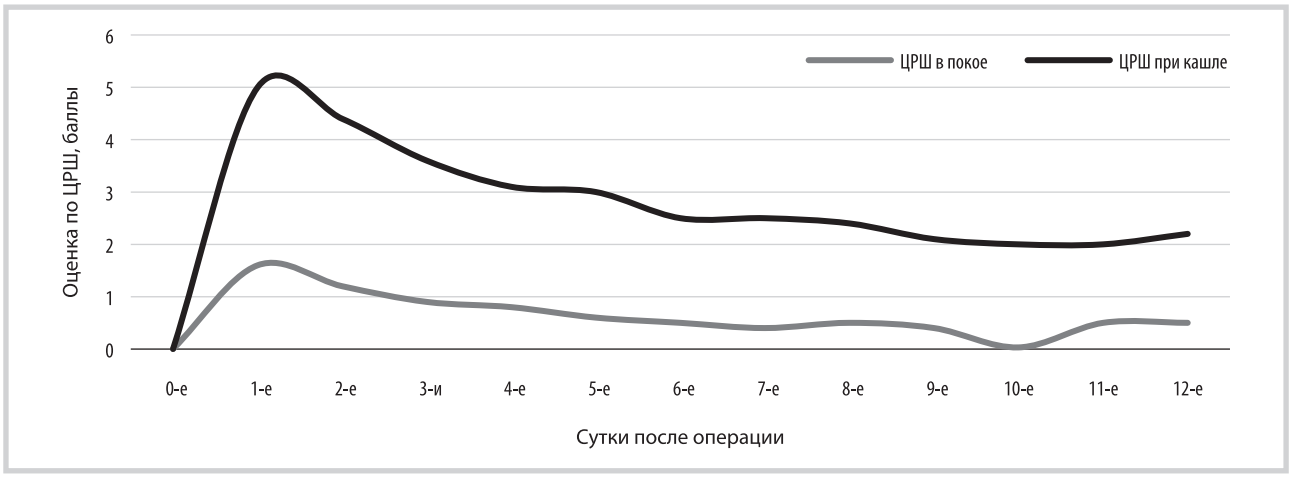


Рис. 1. **Динамика показателей интенсивности боли по цифровой рейтинговой шкале (баллы) в покое и при кашле на этапах исследования (0—12-е сутки).**

Fig. 1. **Pain intensity scores at rest and coughing at various stages (days 0—12).**

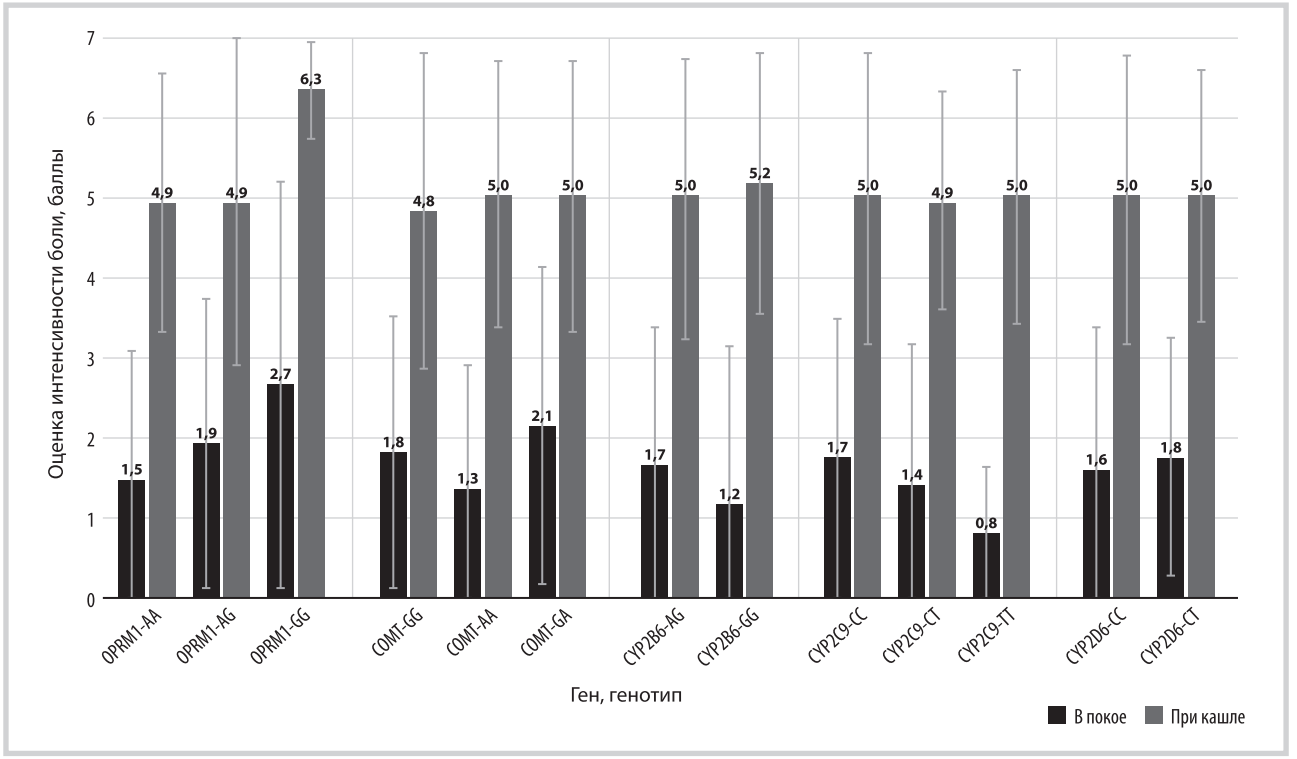


Рис. 2. **Взаимосвязь между генотипами и интенсивностью болевого синдрома в покое и при кашле в 1-е сутки после операции.**

Fig. 2. **Relationship between genotypes and pain intensity at rest and coughing on the first day after surgery.**

Мультимодальная анальгезия включала использование опиоидных и неопиоидных анальгетиков.

Трамадол применяли у всех (100%) пациентов со средней суммарной дозой 510±200 мг (диапазон от 100 до 1300 мг), что соответствует 51±20 мг морфиновых эквивалентов. Парацетамол использовали у всех (100%) пациентов со средней суммарной дозой 13411±6067 мг (от 3000 до 28 500 мг). Кетопрофен применяли у 41 (45,6%) пациента со средней дозой 227,8±306,9 мг (максимум до 1100 мг).

В раннем послеоперационном периоде у 78% пациентов отмечали выраженную седацию (вялость, сонливость) с пиком в 1-е сутки после вмешательства и последующим снижением на 2-е сутки (30% пациентов), однако к 6-м послеоперационным суткам она полностью исчезала **(рис. 5)**. Пол также был предиктором продолжительности седации в послеоперационном периоде (β=–0,95, p=0,0003; 95% ДИ [–1,5; –0,4], R^2=0,14, F=13,99, p=0,0003).

Послеоперационную тошноту отмечали у 5,5% пациентов. Наличие рвоты, зуда, задержки мочи как косвенных признаков побочных эффектов от применяемых наркотических анальгетиков не зафиксировали **(рис. 6)**.

Результаты телефонного опроса представлены в **табл. 4**. Из 90 пациентов, вошедших в исследование, опрос смогли пройти 58,9%, при этом 24,5% сообщили об имеющей-

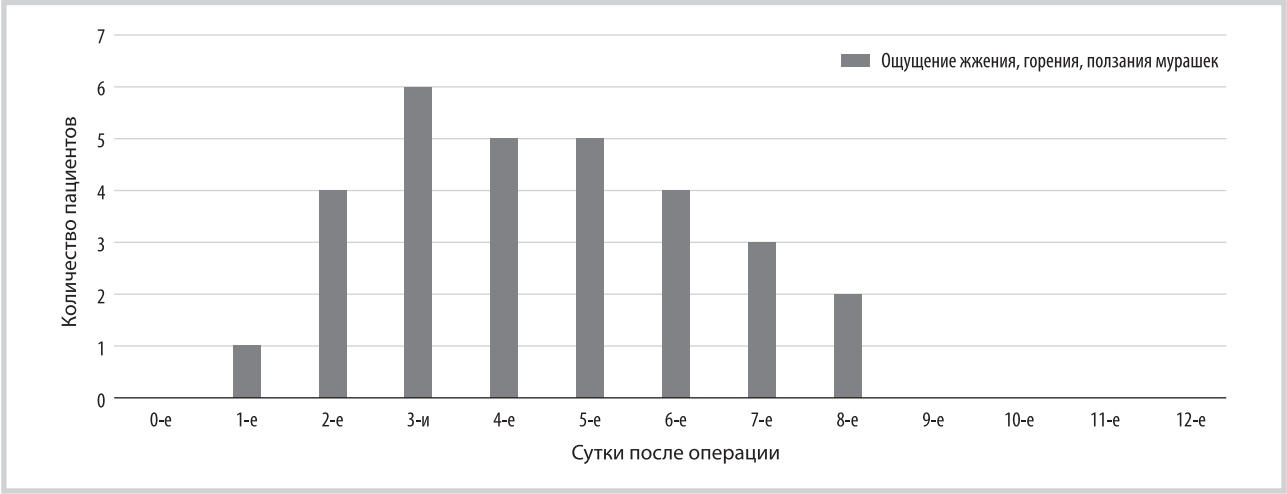


Рис. 3. **Динамика частоты симптомов нейропатической боли на этапах исследования (0—12-е сутки).**

Fig. 3. **Neuropathic pain symptoms at various stages (days 0—12).**

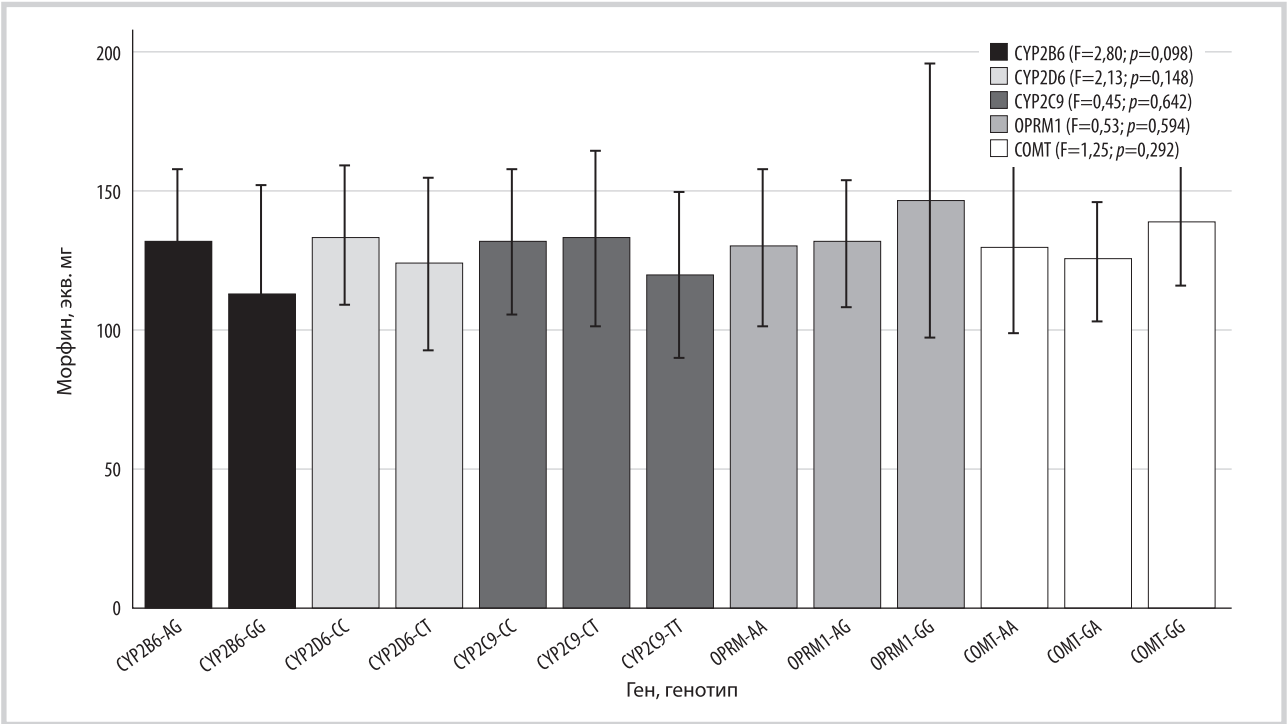


Рис. 4. **Интраоперационный средний расход фентанила в зависимости от генотипа (морфиновые эквиваленты).**

Fig. 4. **Intraoperative fentanyl consumption depending on genotype (morphine equivalents).**

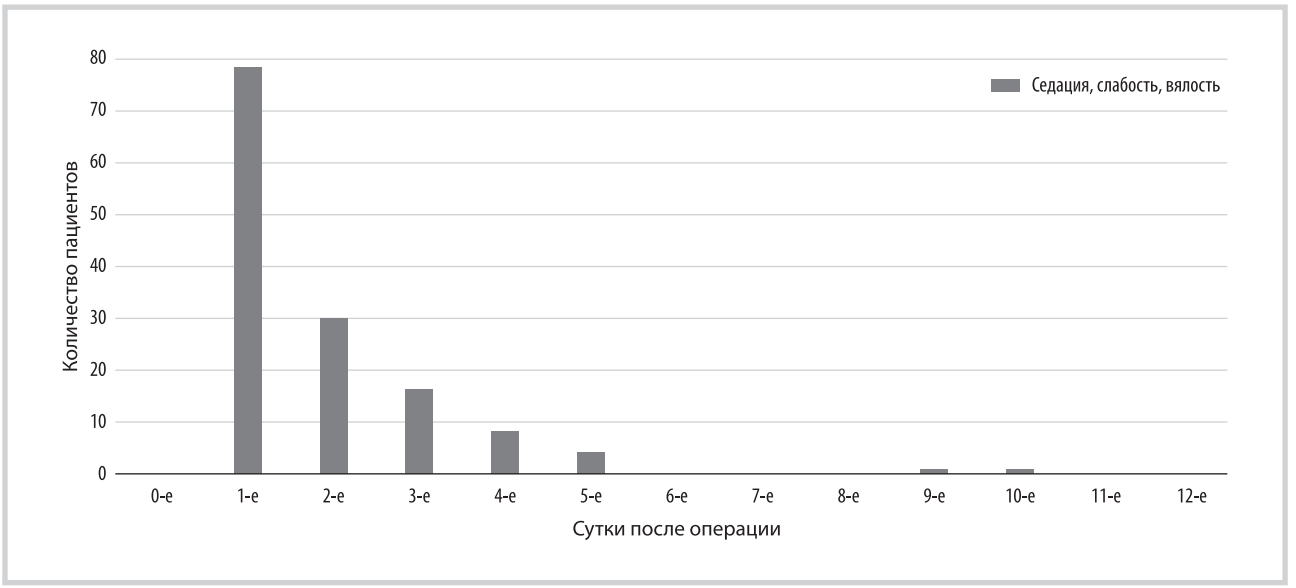


Рис. 5. **Динамика выраженности седации на этапах исследования (0—12-е сутки).**
Fig. 5. **Sedation depth at various stages (0—12 days).**

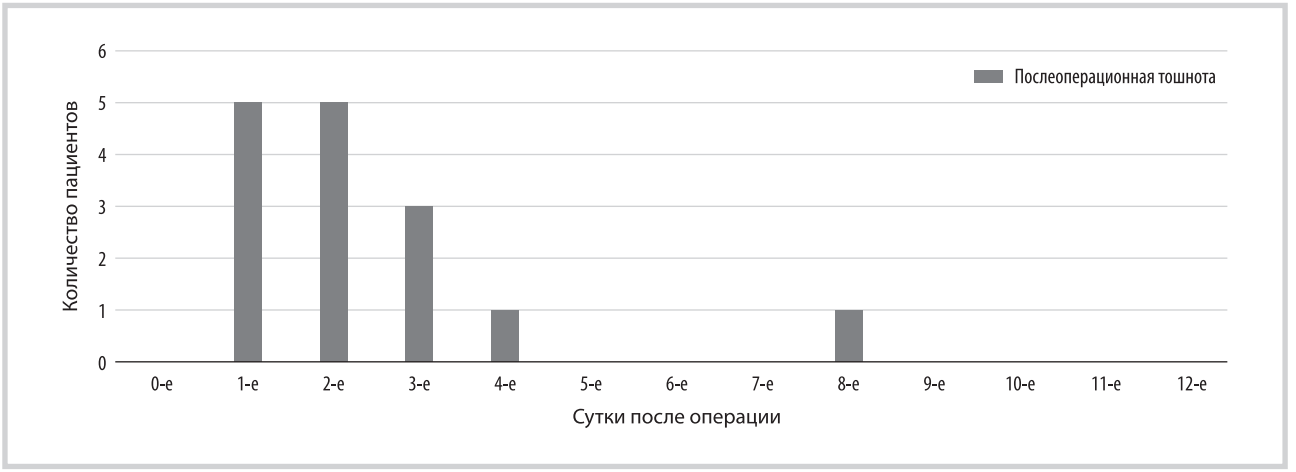


Рис. 6. **Динамика выраженности послеоперационной тошноты на этапах исследования (0—12-е сутки).**
Fig. 6. **Severity of postoperative nausea at various stages (0—12 days).**

Таблица 4. **Результаты оценки отдаленных последствий боли через 6 мес после кардиохирургического вмешательства**
Table 4. **Long-term pain effects in six months after cardiac surgery**

Общее число пациентов	Число опрошенных пациентов	Боли нет	Боль есть	Нарушение качества жизни (дискомфорт)
90	53	40	13	7

ся боли в области послеоперационной раны, а 13,2% отметили ухудшение качества жизни. Так, 13 пациентов сообщили о боли, сохраняющейся в области грудной клетки (у 6 — в области ребер правой или левой половины грудной клетки, у 4 — в области послеоперационной раны, у 3 пациентов — в межлопаточной области). При этом 7 пациентов сообщили о сохраняющейся боли в груди, нарушающей качество их жизни, а 2 из них заявили о том, что такая же боль беспокоила их и до вмешательства. Во время телефонного интервьюирования большинство пациентов сообщили об улучшении своего состояния после операции и выражали благодарность причастным к их лечению врачам.

Обсуждение

Наиболее клинически значимым полиморфизмом, выявленным в нашей работе, оказался rs4680 гена *COMT*, гомозиготный генотип AA встречался у 49 обследованных пациентов. Данный полиморфизм является одним

из наиболее изученных генетических маркеров, влияющих на индивидуальные различия в восприятии боли и ответе на анальгетическую терапию. Предложенная ранее гипотеза (warrior/worrier hypothesis) условно разделяет популяцию людей нашей планеты на «воителей» и «волнующихся» в зависимости от генотипа (GG и AA соответственно) [13]. Миссенс-мутация rs4680 гена *COMT* представляет собой замену гуанина (G) аденином (A) в 472 положении кодирующей последовательности ДНК гена, что приводит к замене валина метионином в аминокислотной последовательности белка в 158-м положении. У носителей аллели A накопление катехоламинов приводит к изменению активности дофаминергической и норадренергической систем, которые участвуют в работе нисходящих антиноцицептивных путей. В исследовании J. Smith и соавт. (2021) показано, что носители гомозиготного генотипа AA имеют значительно более низкие пороги болевой чувствительности при термической и механической стимуляции по сравнению с носителями гомозиготного генотипа GG [11]. В обзоре, проведенном O. Kambur и соавт. (2010), отмечено, что носители генотипа AA обладают сниженной эффективностью неопиоидных анальгетиков и показывают лучший ответ на морфин и меньшую потребность в его дозе, а генотип GG демонстрирует хороший ответ на нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и парацетамол, но сниженную эффективность морфина и потребность в повышении дозы [14].

В проведенном нами генетическом анализе выявлено преобладание в исследуемой группе носителей гомозиготного генотипа AA rs4680 гена *COMT*, при этом у данной категории пациентов мы не отметили значимого различия в интенсивности болевого синдрома и в расходе анальгетиков по сравнению с другими генотипами. Наши данные опровергают выводы, сделанные M. Matic и соавт. [8]. Это противоречие можно объяснить тем, что в схеме анальгезии в качестве наркотического анальгетика мы использовали трамадол, а не морфин. Кроме того, в нашем исследовании редко назначали НПВС в связи с повышенным риском острого повреждения почек и других осложнений у пациентов пожилого возраста на фоне их приема в раннем послеоперационном периоде. Можно заключить, что адекватность схемы анальгетической терапии оказывает большее влияние на качество обезболивания, нежели знание о генотипе пациента.

Полиморфизм rs1799971 гена *OPRM1* μ-опиоидного рецептора, являющегося основной мишенью эндогенных и экзогенных опиоидов, представляет значительный интерес для персонализированной медицины боли. Данная миссенс-мутация представляет собой замену аденина (A) гуанином (G) в 118-м положении кодирующей последовательности ДНК гена, что приводит к замене аспарагина аспарагиновой кислотой в 40-й позиции аминокислотной последовательности белка и к изменению экстрацеллюлярной части рецептора. В нескольких систематических обзорах показано, что носителям гомозиготного генотипа GG необходимы на 30—45% более высокие дозы морфина, при этом отмечается увеличение частоты побочных эффектов и снижение эффективности обезболивания при стандартных дозах [15—17].

По результатам проведенного нами молекулярно-генетического анализа выявлено преобладание в исследуемой группе носителей гомозиготного генотипа AA rs1799971 гена *OPRM1* (67,8%). Связь с интенсивностью боли и расходом обезболивающих препаратов не найдена, что может быть отчасти обусловлено несовершенством имеющейся анальгетической схемы и ее отличием от применяемой другими авторами.

Ген *CYP2D6* кодирует фермент цитохром P450IID6, который участвует в метаболизме 25% всех назначаемых препаратов, включая основные группы анальгетиков (кодеина, трамадола и оксикодона). Трамадол при участии этого фермента метаболизируется в активный О-десметилтрамадол. Ген *CYP2D6* отличается высокой вариабельностью, известно более 100 аллельных вариантов, влияющих на активность фермента. В зависимости от аллельного варианта выделяют 4 вида фенотипов, отличающихся по активности фермента: ускоренный, нормальный и замедленный метаболизм, а также отсутствие активности. При снижении скорости метаболизма уменьшается эффективность анальгетической терапии трамадолом [18—20]. Полиморфизм rs1065852 приводит к замене цитозина (C) тимином (T) в 100-м положении кодирующей последовательности ДНК гена, что приводит к замене пролина серином в 34-м положении аминокислотной последовательности белка и является частью аллельного варианта *CYP2D6*10*. Данный аллельный вариант характеризуется сниженной функциональной активностью фермента. В связи с этим можно сделать вывод о том, что в зависимости от носительства аллелей следует либо предпочесть неопиоидные анальгетики, либо использовать альтернативу в виде фентанила или морфина. В настоящем исследовании не было ни одного пациента с носительством гомозиготного генотипа TT rs1065852 гена *CYP2D6*, при этом можно предположить, что у 27,8% пациентов — носителей гетерозигот CT снижение активности фермента может являться причиной повышенной потребности в анальгетиках и более высоких значений интенсивности боли по ЦРШ. Тем не менее статистический анализ не выявил взаимосвязей между указанными выше переменными. Возможно, данный факт объясняется исходно низкими дозами полученных анальгетиков и одинаково высокой интенсивностью боли у большинства пациентов.

Ген *CYP2B6* кодирует ключевой фермент метаболизма важных анальгетиков, включая трамадол, кетамин и оксикодон. Исследования показали, что аллель G rs2279343 гена *CYP2B6* ассоциирована со значительным снижением активности фермента по сравнению с аллелью A. Показано, что носители гомозиготного генотипа GG достигали адекватного обезболивания при вдвое меньших дозах трамадола, причем частота побочных эффектов у них была выше на 35% [21—23].

В нашем исследовании преобладали пациенты с гетерозиготным генотипом AG rs2279343 гена *CYP2B6* (93,3%), гомозигота GG обнаружена только у 6 (6,7%) пациентов. Мы не выявили значимого различия по выраженности боли и количеству побочных эффектов между носителями различных генотипов. Возможно, что в условиях неадекватного обезболивания с количеством баллов по ЦРШ >4 в течение первых суток после кардиохирургического вмешательства исследование данного полиморфизма не позволяет существенно изменить тактику ведения больных.

Ген *CYP2C9* кодирует фермент цитохром P450IIC9, который метаболизирует большое количество лекарственных препаратов, включая НПВС. Миссенс-мутация rs1799853 гена *CYP2C9* представляет собой замену цитозина (C) тимином (T) в 430-м положении кодирующей последовательности ДНК гена, приводящую к замене аргинина на цистеин в 144-й позиции аминокислотной последовательности белка, что значительно снижает ферментатив-

ную активность. Систематический обзор 2022 г. подтвердил увеличение времени достижения максимальной концентрации НПВС в плазме на 40—60% и снижение их клиренса на 50—70% у этой категории пациентов [24]. Показано, что носители генотипа *2/*2 (ТТ) достигали адекватного обезболивания при более низких дозах (на 40%), продолжительность анальгезии увеличивалась на 55%, а частота дополнительного приема анальгетиков снижалась на 65%. При этом у пациентов с аллелью Т отмечали более эффективный контроль хронического болевого синдрома, а частота его обострений снижалась на 30%.

Выявлено, что у носителей генотипа ТТ риск гастропатии возрастал в 3,2 раза, частота эрозивных изменений слизистой оболочки повышалась на 250% [25]. Генетический анализ в проведенном нами исследовании показал, что доля гомозиготных генотипов ТТ rs1799853 гена *CYP2C9* составляет 4,5%, а доля гетерозиготных СТ — 16,7%. Из этого можно сделать вывод о том, что у большинства обследованных пациентов отсутствовала необходимость коррекции доз НПВС.

Эффективное послеоперационное обезболивание является краеугольным камнем программ ускоренной реабилитации в кардиохирургии. Считается установленным, что интенсивность боли, превышающая 3 балла по ЦРШ в состоянии покоя и 4 балла при кашле, замедляет процесс восстановления пациентов [26]. По результатам статистического анализа можно заключить, что в исследуемой группе пациентов в раннем послеоперационном периоде интенсивность боли при кашле была выше допустимых значений, причем женский пол можно рассматривать как предиктор более длительного и более выраженного болевого синдрома.

Анализ потребления анальгетиков в нашем исследовании показал, что применяемые протоколы обезболивания не обеспечивали адекватной анальгезии при активизации пациентов. Об этом свидетельствует высокая (более 4 баллов по ЦРШ) интенсивность болевого синдрома при кашле в раннем послеоперационном периоде. При этом примененные дозы анальгетических препаратов оказались значительно ниже доз, рекомендованных в современных клинических руководствах [26].

Следует отметить, что кардиохирургические вмешательства сопряжены с высоким риском хронизации послеоперационной боли [27, 28]. Значительный вклад в ее структуру вносит нейропатический компонент, который пациенты описывают как ощущение горения, жжения, дизестезию (ползание мурашек) и онемение [29]. В рамках настоящего исследования нейропатические симптомы верифицированы у 6 пациентов с пиком выраженности к 3-м послеоперационным суткам. На момент выписки ни один из пациентов не сообщал о клинически значимой боли, однако в катамнезе у 4 пациентов в течение нескольких месяцев отмечалось развитие симптоматики нейропатической боли, которая полностью регрессировала к 6-му месяцу наблюдения.

Развитие избыточной седации и вялости (сонливости, гиподинамии) является частым следствием применения высоких доз опиоидных анальгетиков и седативных препаратов в раннем послеоперационном периоде после открытых кардиохирургических вмешательств, в том числе с использованием искусственного кровообращения [30]. Это подтверждается результатами нашей работы, показавшими наличие слабости и вялости у большинства пациентов в 1-е сутки после вмешательства, при этом значимым предиктором развития и выраженности седации оказался женский пол. Данное состояние может усугубляться явлениями послеоперационной когнитивной дисфункции и системной воспалительной реакции, индуцированной искусственным кровообращением. Важность этой проблемы заключается в ее прямом негативном влиянии на процесс реабилитации: избыточная седация задерживает экстубацию и повышает риск развития ателектазов и нозокомиальной пневмонии, а выраженная вялость препятствует ранней мобилизации пациента, которая является ключевым элементом программ ускоренной хирургической реабилитации (Enhanced Recovery after Surgery) [30]. Это, в свою очередь, приводит к увеличению продолжительности пребывания в отделении реанимации и общих сроков госпитализации, повышая риск развития мышечной слабости, тромбоэмболических осложнений и послеоперационного делирия.

Важным аспектом адекватного обезболивания является оценка безопасности терапии. Мы проводили мониторинг таких нежелательных явлений, как послеоперационная тошнота и рвота, кожный зуд и задержка мочи. Из 90 пациентов, включенных в исследование, только 5 сообщили об эпизодах тошноты в раннем послеоперационном периоде. Других нежелательных явлений, ассоциированных с применением наркотических анальгетиков, не было. Низкая частота побочных эффектов, вероятно, может объясняться относительно невысоким совокупным расходом анальгетиков (включая опиоидные) и превентивным назначением противорвотных средств.

Хроническая боль после стернотомии является проблемой для многих пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства [1—3, 8, 10, 12]. По имеющимся данным, частота формирования хронической боли варьирует в пределах 25—50% [31]. В нашем исследовании частота хронизации боли составила 24,5%, однако следует учитывать неполноту информации, полученной нами при отсроченном интервьюировании пациентов. При этом детальный анализ связанного с персистирующей болью нарушения качества жизни, заявленного 13,2% пациентами, не представлялся возможным из-за отсутствия достаточного количества данных.

Заключение

В проведенном исследовании влияния полиморфизма генов *COMT, OPRM1, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9* на эффективность послеоперационного обезболивания при открытых кардиохирургических вмешательствах нам удалось определить преобладающие аллельные варианты в популяции пациентов. Наиболее частым полиморфизмом оказался rs4680 гена *COMT*, гомозиготный генотип АА которого встречался у 54,5% больных, однако клиническая значимость этого феномена не выявлена. При этом женский пол определен как значимый предиктор выраженности и продолжительности послеоперационной боли и седации.

Данные, полученные об интенсивности боли, расходе анальгетиков и выраженности седации, заставляют задуматься о несовершенстве применяемой схемы периоперационного ведения пациентов кардиоторакального профиля. Тем не менее, несмотря на имеющиеся проблемы, большинство пациентов отмечают улучшение состояния здоровья и качества жизни после открытых кардиоторакальных вмешательств.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Свирский Д.А., Киров М.Ю.
Сбор и обработка материала — Свирский Д.А., Звездина Ю.М., Паромов К.В.
Статистический анализ — Свирский Д.А., Волков Д.А.
Написание текста — Свирский Д.А., Звездина Ю.М., Волков Д.А., Паромов К.В.
Редактирование — Киров М.Ю.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jaffer A, Yang K, Ebrahim A, Brown AN, El-Andari R, Dokollari A, Gregory AJ, Adams C, Kent WDT, Fatehi Hassanabad A. Optimizing Recovery in Cardiac Surgery: A Narrative Review of Enhanced Recovery After Surgery Protocols and Clinical Outcomes. *Medical Sciences*. 2025;13(3):128. PMID: 40843750; PMCID: PMC12371997. https://doi.org/10.3390/medsci13030128
2. Bhatt HV, Patel D, Rogando D, Abrams J, Shariat A. Multimodal Analgesia in Cardiothoracic Procedure: Opioid and Non-opioid Pharmacology for Pain Management: Part 1. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2025;28(3):228-237. Epub 2025 Jul 08. PMID: 40629777; PMCID: PMC12324763. https://doi.org/10.4103/aca.aca_215_24
3. Zubrzycki M, Liebold A, Skrabal C, Reinelt H, Ziegler M, Perdas E, Zubrzycka M. Assessment and pathophysiology of pain in cardiac surgery. *Journal of Pain Research*. 2018;11:1599-1611. https://doi.org/10.2147/jpr.s162067
4. Сычев Д.А., Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Е.В. Эффективность и безопасность фармакотерапии послеоперационной боли в кардиохирургии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2683. Sychev DA, Morozova TE, Shatskiy DA, Shikh EV. Efficacy and safety of pharmacotherapy for postoperative pain in cardiac surgery. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021;20(3):2683. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2683
5. Потапов А.Л., Бояркина А.В. Полиморфизм генов мю1-опиоидного рецептора и катехол-о-метилтрансферазы влияет на предоперационное психологическое состояние пациентов и эффективность послеоперационной аналгезии наркотическими анальгетиками. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;(3):48-51. Potapov AL, Boyarkina AV. The influence of polymorphism of the mu1-opioid receptor and catechol-O-methyltransferase genes on the preoperative psychological state of patients and the effectiveness of postoperative analgesia with narcotic analgesics. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2015;(3):48-51. (In Russ.).
6. Kane M. *CYP2D6* Overview: Allele and Phenotype Frequencies. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, eds. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Accessed April 11, 2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574601
7. Martin da Silva I, Plaza-Díaz A, Ruiz-Ramos J, Juanes-Borrego A, Riera P. The Role of Pharmacogenetic Biomarkers in Pain. *Biomedicines*. 2025;13(8):1935. https://doi.org/10.3390/biomedicines13081935
8. Matic M, de Hoogd S, de Wildt SN, Tibboel D, van Schaik RHN. *OPRM1* and *COMT* Polymorphisms: Implications on Postoperative Acute, Chronic and Experimental Pain after Cardiac Surgery. *Pharmacogenomics*. 2020;21(3):181-193. https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0141
9. Shatskiy DA, Morozova TE, Shikh NV, Shikh EV, Andrushchyshina TB, Lukina MV, Kachanova AA, Sozaeva ZA, Shuev GN, Denisenko NP, Grishina EA, Sychev DA. Effect of genetic polymorphisms and haplotypes on the efficacy and safety of postoperative analgesia with ketoprofen in patients with coronary artery disease after cardiac surgery. *European Heart Journal*. 2021;42(Suppl 1):ehab724.3010. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.3010
10. Dharaniprasad G, Samantaray A, Srikanth L, Sastry BVR, Murthy JVS. Chronic persistent surgical pain is strongly associated with *COMT* alleles in patients undergoing cardiac surgery with median sternotomy. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;68(10):1101-1112. https://doi.org/10.1007/s11748-020-01321-6
11. Smith J, Brown A, Johnson R. *COMT* Val158Met polymorphism and experimental pain sensitivity: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2021;162(3):789-98.
12. Chidambaran V, Gang Y, Pilipenko V, Ashton M, Ding L. Systematic Review and Meta-Analysis of Genetic Risk of Developing Chronic Postsurgical Pain. *Journal of Pain*. 2020;21(1-2):2-24. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.05.008
13. Stein DJ, Newman TK, Savitz J, Ramesar R. Warriors Versus Worriers: The Role of *COMT* Gene Variants. *CNS Spectrums*. 2006;11(10):745-748. https://doi.org/10.1017/s1092852900014863
14. Kambur O, Männistö PT. Catechol-O-methyltransferase and pain. *International Review of Neurobiology*. 2010;95:227-279. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-381326-8.00010-7
15. 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 имени А.И. Салтанова*. 2017;3:48-52. 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). *Annals of Critical Care*. 2017;3:48-52. (In Russ.). https://doi.org/10.21320/1818-474X-2017-3-48-52
16. Hwang IC, Park JY, Myung SK, Ahn HY, Fukuda K, Liao Q. *OPRM1* A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2014;121(4):825-834. https://doi.org/10.1097/aln.0000000000000405
17. Yu Z, Wen L, Shen X, Zhang H. Effects of the *OPRM1* A118G Polymorphism (rs1799971) on Opioid Analgesia in Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Journal of Pain*. 2019;35(1):77-86. https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000636
18. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Callaghan JT, Samer CF, Klein TE, Haidar CE, Van Driest SL, Ruano G, Sangkuhl K, Cavallari LH, Müller DJ, Prows CA, Nagy M, Somogyi AA, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *CYP2D6*, *OPRM1*, and *COMT* Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2021;110(4):888-896. https://doi.org/10.1002/cpt.2149
19. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1105-21. https://doi.org/10.1002/phar.1986
20. Smith DM, Weitzel KW, Elsey AR, Langaee T, Gong Y, Wake DT, Duong BQ, Hagen M, Harle CA, Mercado E, Nagoshi Y, Newsom K, Wright A, Rosenberg EI, Starostik P, Clare-Salzler MJ, Schmidt SO, Fillingim RB, Johnson JA, Cavallari LH. CYP2D6-guided opioid therapy improves pain control in *CYP2D6* intermediate and poor metabolizers: a pragmatic clinical trial. *Genetics in Medicine*. 2019;21(8):1842-1850. https://doi.org/10.1038/s41436-018-0431-8
21. Casajús A, Zubiaur P, Alday E, Soria-Chacartegui P, Saiz-Rodríguez M, Gutierrez L, Aragonés C, Campodónico D, Gómez-Fernández A, Navares-Gómez M, Villapalos-García G, Mejía-Abril G, Ochoa D, Abad-Santos F. Impact of *CYP2D6* and *CYP2B6* phenotypes on the response to tramadol in patients with acute post-surgical pain. *Clinical and Translational Science*. 2024;17(1):e13698. https://doi.org/10.1111/cts.13698
22. Haage P, Kronstrand R, Josefsson M, Calistri S, van Schaik RHN, Green H, Kugelberg FC. Enantioselective pharmacokinetics of tramadol and its three main metabolites; impact of *CYP2D6*, *CYP2B6*, and *CYP3A4* genotype. *Pharmacology Research and Perspectives*. 2018;6(4):e00419. https://doi.org/10.1002/prp2.419
23. Zhou Y, Nevosadová L, Eliasson E, Lauschke VM. Global distribution of functionally important *CYP2C9* alleles and their inferred metabolic consequences. *Human Genomics*. 2023;17(1):15. https://doi.org/10.1186/s40246-023-00461-z

24. Zobdeh F, Eremenko II, Akan MA, Tarasov VV, Chubarev VN, Schiöth HB, Mwinyi J. Pharmacogenetics and Pain Treatment with a Focus on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Antidepressants: A Systematic Review. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1190. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061190

25. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, Klein TE, Agúndez JAG, Grosser T. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020;108(2):191-200. https://doi.org/10.1002/cpt.1830

26. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Еременко А.А., Заболотский Д.В., Заболотских И.Б., Карелов А.Е., Корячкин В.А., Спасова А.П., Хороненко В.Э., Уваров Д.Н., Ульрих Г.Э., Шадрин Р.В. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019;(4):9-33.
Ovechkin AM, Bayalieva AZh, Ezhevskaya AA, Eremenko AA, Zabolotskij DV, Zabolotskikh IB, Karelov AE, Koryachkin VA, Spasova AP, Khoronenko VE, Uvarov DN, Ulrikh GE, Shadrin RV. Postoperative pain management. Clinical guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019;(4):9-33. (In Russ.).
https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33

27. King M, Stambulic T, Servito M, Mizubuti GB, Payne D, El-Diasty M. Erector spinae plane block as perioperative analgesia for midline sternotomy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiac Surgery*. 2022;37(12):5220-5229. https://doi.org/10.1111/jocs.17005

28. Veal FC, Bereznicki LR, Thompson AJ, Peterson GM. Pain and Functionality Following Sternotomy: A Prospective 12-Month Observational Study. *Pain Medicine*. 2016;17(6):1155-1162. https://doi.org/10.1093/pm/pnv066

29. Kleiman AM, Sanders DT, Nemergut EC, Huffmyer JL. Poststernotomy Pain: Incidence, Risk Factors, Treatment, Prevention, and the Anesthesiologist's Role. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2017;42(6):698-708. https://doi.org/10.1097/aap.0000000000000663

30. Navas-Blanco JR, Kantola A, Whitton M, Zorrilla-Vaca A. Enhanced recovery after cardiac surgery: A literature review. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2024;18(2):257-264. https://doi.org/10.4103/sja.sja_62_24

31. Паромов К.В., Волков Д.А., Свирский Д.А., Лычаков А.В., Салахов В.А., Киров М.Ю. Хронический болевой синдром и его нейропатический компонент в отдаленном периоде коронарного шунтирования на работающем сердце. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2024;18(3):272-283.
Paromov KV, Volkov DA, Svirskii DA, Lychakov AV, Salakhov VA, Kirov MYu. Chronic postoperative pain syndrome and its neuropathic component in long-term period of coronary artery bypass grafting. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2024;18(3):272-283. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/RA634397

Поступила/Received 09.10.2025
Принята к печати/Accepted 21.02.2026