



# Genetyczna zmienność receptora opioidowego $\mu$ wpływa na zapotrzebowanie na dokanałową analgezję fentanylem u rodzących kobiet

Genetic variability of the  $\mu$ -opioid receptor influences intrathecal fentanyl analgesia requirements in laboring women

Pain 139 (2008) 5–14

Ruth Landau<sup>a,b</sup>, Christian Kern<sup>a</sup>, Malachy O. Columb<sup>c</sup>, Richard M. Smiley<sup>b</sup>, Jean-Louis Blouin<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Department of Anesthesia, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland, <sup>b</sup>Department of Anesthesiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY 10032, USA,

<sup>c</sup>Department of Anaesthesia, University Hospital of South Manchester Wythenshawe, UK, <sup>d</sup>Department of Genetic Medicine and Laboratory, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland

**Abstract:** Labor initiates one of the most intensely painful episodes in a woman's life. Opioids are used to provide analgesia with substantial interindividual variability in efficacy.  $\mu$ -opioid receptor ( $\mu$  OR, OPRM1) genetic variants may explain differences in response to opioid analgesia. We hypothesized that OPRM1 304A/G polymorphism influences the median effective dose (ED<sub>50</sub>) of intrathecal fentanyl via combined spinal-epidural for labor analgesia. Nulliparous women were prospectively recruited around 35 weeks gestation (n=224), and genotyped for 304A/G polymorphism. Those requesting neuraxial labor analgesia were enrolled in one of the two double-blinded trials: up-down sequential allocation (SA, n=50) and a separate confirmatory random-dose allocation trial (RA, n=97). Effective analgesia from intrathecal fentanyl was defined by P60 min analgesia with verbal rating score 61 (scale 0–10) and was compared between  $\mu$  OR 304A homozygotes (Group A) and women carrying at least one 304G allele (Group G). OPRM1 304G allele frequency f(-) was 0.18. Using SA, intrathecal fentanyl ED<sub>50</sub> was 26.8  $\mu$ g (95% CI 22.7–30.9) in Group A and 17.7  $\mu$ g (95% CI 13.4–21.9) in Group G (p<0.001; 304A homozygosity increased the ED<sub>50</sub> 1.5-fold). RA confirmed that 304A homozygosity significantly increases intrathecal fentanyl ED<sub>50</sub> (27.4  $\mu$ g in Group A and 12.8  $\mu$ g in Group G [p<0.002; 2.1-fold]). We demonstrate for the first time that the  $\mu$  OR 304G variant significantly reduces intrathecal fentanyl ED<sub>50</sub> for labor analgesia, suggesting women with the G variant may be more responsive to opioids and require less analgesic drugs. These findings for intrathecal fentanyl pharmacogenetics may have implications for patients receiving opioids in other settings.

**Keywords:** OPRM1; 304A/G; A118G; Combined spinal-epidural; Fentanyl; Genetic variability; Human; Labor; Pain; Pharmacogenetics; Polymorphism; Pregnancy; Up-down sequential allocation

<sup>†</sup> Część danych przedstawiono podczas 37. dorocznego zjazdu Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology w 2005 r., 14. dorocznego zjazdu International Society for Anaesthetic Pharmacology w 2005 r., a także podczas dorocznych zjazdów American Society of Anesthesiologists w 2005 i 2006 r.



**Streszczenie:** Poród stanowi jedno z najintensywniejszych doznań bólowych w życiu kobiety. Do analgezji używa się opioidów; cechują się one jednak istotną zmiennością w zakresie skuteczności u poszczególnych osób. Odmiany genetyczne receptora opioidowego  $\mu$  ( $RO\mu$ , *OPRM1*) mogą tłumaczyć różnicę w odpowiedzi na analgezję opioidową. Zaproponowaliśmy hipotezę, według której polimorfizm 304A/G genu *OPRM1* wpływa na medianę skutecznej dawki ( $ED_{50}$ ) fentanylu podawanego dokanałowo w łączonej analgezji podpajęczynówkowo-zewnątrzoponowej w przebiegu porodu. Do badania w sposób prospektywny włączono pierworódki będące w około 35 tygodniu ciąży ( $n=224$ ); wykonano u nich genotypowanie polimorfizmu 304A/G. Pacjentki zgłaszające potrzebę blokady centralnej w trakcie porodu włączano do jednego z dwóch badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnej ślepej próby: w pierwszym z nich dawki przypisywano sekwencyjnie metodą „w górę lub w dół” (grupa przypisania sekwencyjnego, PS;  $n=50$ ); w odrębnym potwierdzającym badaniu dokonywano losowego przypisania do dawki leku (grupa przypisania losowego, PL;  $n=97$ ). Skuteczną analgezję przy użyciu fentanylu podawanego dokanałowo definiowano jako analgezję  $\geq 60$  min. z oceną słowną natężenia bólu  $\leq 1$  (skala od 0 do 10) i porównywano między pacjentkami, będącymi homozygotami pod względem  $RO\mu$  304A (Grupa A) i kobietami, które były nosicielkami co najmniej jednego allelu G (Grupa G). Częstość występowania allelu 304G *OPRM1*  $f(-)$  wyniosła 0,18. W badaniu z PS,  $ED_{50}$  dla fentanylu podawanego dokanałowo wyniosła 26,8  $\mu\text{g}$  (95% CI: 22,7–30,9) w grupie A i 17,7  $\mu\text{g}$  (95% CI: 13,4–21,9) w grupie G ( $p<0,001$ ; homozygotyczność względem 304A zwiększała  $ED_{50}$  o 1,5 raza). Badanie z PL potwierdziło, że homozygotyczność względem allelu 304A istotnie zwiększa  $ED_{50}$  fentanylu podawanego dokanałowo (27,4  $\mu\text{g}$  w Grupie A i 12,8  $\mu\text{g}$  w Grupie G [ $p<0,002$ ; 2,1-krotnie]). Wykazaliśmy po raz pierwszy, że wariant 304G  $RO\mu$  znamienne zmniejsza  $ED_{50}$  fentanylu podawanego dokanałowo w celu uzyskania analgezji podczas porodu, co wskazuje, że kobiety z wariantem G mogą lepiej reagować na opioidy i wymagać mniejszych dawek leków przeciwbólowych. Przedstawione wyniki dotyczące farmakogenetyki fentanylu podawanego dokanałowo mogą być istotne dla pacjentów, którzy otrzymują opioidy z innych powodów.

**Słowa kluczowe:** *OPRM1*, 304A/G; A118G; łączone znieczulenie podpajęczynówkowo-zewnątrzoponowe; Fentanyl; Zmienność genetyczna; Człowiek; Poród; Ból; Farmakogenetyka; Polimorfizm; Ciąża; Przypisanie sekwencyjne „w górę lub w dół”.