

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-45-51

УДК 616.37–006.6–06:616–009.7–036.12–08:615.212.7

Эффективность и безопасность опиоидной терапии хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы: клиничко-патогенетические особенности

Боброва О. П.^{1,2}, Шнайдер Н. А.³, Петрова М. М.¹, Дмитренко Д. В.¹, Зырянов С. К.⁴, Зобова С. Н.^{1,5}.

¹ ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно — Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия

² КГБУЗ «КККОД им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

⁴ РУДН, г. Москва, Россия

⁵ ФГБНУ ВО ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия

Efficiency and safety of opioid therapy of chronic pain syndrome in patients with cancer of the refractory iron: clinico-pathogenetic features

O. P. Bobrova^{1,2}, N. A. Schneider³, M. M. Petrova¹, D. V. Dmitrenko¹, S. K. Zyryanov⁴, S. N. Zobova^{1,5}.

¹ Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² Krasnoyarsk Regional Cancer Centre, Krasnoyarsk, Russia

³ National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁵ Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Krasnoyarsk, Russia

Для цитирования: Боброва О. П., Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Дмитренко Д. В., Зырянов С. К., Зобова С. Н. Эффективность и безопасность опиоидной терапии хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы: клиничко-патогенетические особенности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;170(10): 45–51. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-45-51

For citation: Bobrova O. P., Schneider N. A., Petrova M. M., Dmitrenko D. V., Zyryanov S. K., Zobova S. N. Efficiency and safety of opioid therapy of chronic pain syndrome in patients with cancer of the refractory iron: clinico-pathogenetic features. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10): 45–51. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-45-51

Боброва Ольга Петровна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии и фармконсультирования с курсом ПО; заведующая отделением системы менеджмента качества КККОД им. А. И. Крыжановского

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО

Дмитренко Диана Викторовна, д.м.н., доцент заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО

Зырянов Сергей Кенсаринвич, д.м.н., профессор заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии

Зобова Светлана Николаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник

Olga P. Bobrova, Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmaceutical Consulting

Natalya A. Shnayder, MD, DSc, Professor

Marina M. Petrova, MD, DSc, Professor, Head of Department of Ambulance Care

Diana V. Dmitrenko, MD, Associate Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology

Sergey K. Zyryanov, MD, DSc, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology

Svetlana N. Zobova, PhD, leading researcher

✉ **Corresponding author:**

Боброва Ольга Петровна

Olga P. Bobrova

bop_351971@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить влияние клиничко — патогенетических факторов у пациентов с раком поджелудочной железы на эффективность и безопасность анальгетической терапии хронического болевого синдрома.

Материалы и методы. У 82 пациентов с раком поджелудочной железы изучены клинические особенности формирования хронического болевого синдрома, предопределяющие эффективность и безопасность анальгетической терапии.

Результаты. Показана эффективность и безопасность опиоидов в группах сравнения морфина сульфата, фентанила ТТС и оксикодона / налоксона у пациентов с раком поджелудочной железы.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, рак поджелудочной железы, опиоидные анальгетики, эффективность, безопасность.

Summary

Aim. To study the influence of clinical and pathogenetic factors in patients with pancreatic cancer on the efficacy and safety of analgesic therapy of chronic pain syndrome.

Materials and methods. Clinical features of formation of chronic pain syndrome predetermining the efficacy and safety of analgesic therapy were studied in 82 patients with pancreatic cancer.

Results. The efficacy and safety of opioids in the comparison groups of morphine sulfate, fentanyl TTC and oxycodone / naloxone in patients with pancreatic cancer was shown.

Keywords: chronic pain syndrome, pancreatic cancer, opioid analgesics, efficacy, safety.

Введение

Хронический болевой синдром (ХБС) у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) характеризуется сочетанием различных патогенетических механизмов формирования боли, объясняющих клиническое многообразие [1]. Превалирующие клиничко – патогенетические варианты ХБС определяют дифференцированный подход при использовании модифицированной лестницы обезболивания ВОЗ с учетом ассоциативного влияния множества факторов на механизмы формирования болевого синдрома [1]. Учитывая высокую заболеваемость и смертность, позднюю диагностику и преобладание агрессивных гистологических вариантов с низкой резектабельностью и отсутствием должной эффективности современных видов терапии, пациенты с раком поджелудоч-

ной железы (РПЖ) также нуждаются в проведении паллиативной терапии на определенной стадии онкологического континуума [2]. Купирование болевого синдрома, как правило, является основной составляющей паллиативной терапии [3]. Изучение клиничко – эпидемиологических особенностей ХБС на региональном уровне у пациентов с РПЖ является основой формирования персонализированной дорожной карты анальгетической терапии в условиях морфо – функциональных изменений желудочно – кишечного тракта на фоне ЗНО.

Цель исследования: изучить влияние клиничко – патогенетических факторов у пациентов с раком поджелудочной железы на эффективность и безопасность анальгетической терапии хронического болевого синдрома.

Материалы и методы

В рамках проспективного исследования проведен анализ клиничко – лабораторных показателей у 82 пациентов с РПЖ, получивших оперативное лечение (паллиативное или радикальное) в возрасте от 18 до 75 лет. Формирование ХБС в послеоперационном периоде устанавливалось по временному критерию – наличию болевого синдрома в течение 3 месяцев согласно определению ВОЗ [1]. Интенсивность ХБС определялась по шкале вербальных оценок (ШВО), где слабому ХБС соответствовал 1 балл, умеренному – 2 балла, сильному – 3 балла, очень сильному – 4 балла соответственно [1]. Нейропатический компонент хронической боли диагностировался с помощью опросника ДН – 4 [1]. Общее состояние онкологического больного оценивалось по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0–4 балла) [1]. Стадирование РПЖ осуществлялось согласно международной классификации стадий ЗНО TNM7 пересмотра. От каждого участника исследования было получено письменное информированное согласие. Критериями включения были:

верифицированный рак поджелудочной железы, возраст 18–75 лет, ECOG не более 3б, проведенное оперативное вмешательство. Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО КрасГМУ им. профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого. Не включались в исследование пациенты с ECOG 4б, уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15мл/мин, уровнем гиперферментемии печеночных аминотрансфераз более трех норм. Всем пациентам было проведено стандартное клиничко – лабораторное обследование. Функциональное состояние почек оценивали по уровню СКФ, рассчитанной по СКД-EP [4]. Объем инструментальных исследований включал фиброгастроскопию, мультиспиральную КТ органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерную и магнитнорезонансную томографию органов брюшной полости. Все пациенты осматривались врачом – терапевтом и / или эндокринологом для коррекции имеющейся коморбидной патологии, носящей конкурентный или

сопутствующий характер. У всех 82 пациентов проведена гистологическая верификация основного процесса, локализация определена по результатам инструментальных исследований и уточнена после проведения хирургического лечения. При реализации ХБС в послеоперационном периоде пациенты с РПЖ были включены в исследование в параллельных группах с рандомизацией по принимаемому опиоидному анальгетику на фоне стандартной комбинированной терапии, включающей кетопрофен внутримышечно в стандартной дозе 300 мг/сут, amitriptyline внутрь 25мг/сут, diazepam внутрь 10 мг/сут. Все пациенты получали стандартизованную химиотерапию гемцитабином 1000мг/м² в 1, 8, 15 дни 28 дневного цикла в послеоперационном периоде, опосредованно уменьшающую болевой синдром. Выделены четыре основные группы: 1 группа – получали морфина сульфат, 2 группа – фентанил ТТС, 3 группа – оксикодон /наллоксон, 4 группа – трамадол. Пациенты, получающие опиоид умеренной силы трамадол, имели ХБС 2б по ШВО. Назначение сильных опиоидов (морфина сульфат, фентанил ТТС, оксикодон /наллоксон) осуществлялось у пациентов с ХБС 2–4 баллов с учетом дозового режима согласно клинических рекомендаций [1]. Титрация доз опиоидов проводилась согласно уровню интенсивности ХБС и клинического ответа на проводимую терапию. При возникновении прорывной боли пациенты использовали дополнительно анальгетики согласно интенсивности прорыва

[1, 5]. В ходе исследования сохранялась терапия сопутствующих заболеваний, не обеспечивающая антагонистических фармакодинамических взаимодействий с опиоидами. Для анализа первичной конечной точки проводилась оценка эффективности терапии пациентам в сравниваемых группах по ШВО, показателей качества жизни – по шкале ESAS – шкале оценки симптомов в паллиативной медицине. Выраженность нежелательных явлений (НЯ) у пациентов с ЗНО определяли согласно шкале переносимости анальгетической терапии: 0 – НЯ отсутствует, 1 – слабое НЯ, 2 – умеренно выраженное НЯ, 3 – НЯ сильной выраженности. Когнитивный статус оценивали по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). Период наблюдения составил 8,96 ± 2,74 мес. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistical 2.0. Применяли стандартные методы описательной статистики данных согласно определению нормальности распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Для оценки статистической значимости в двух выборках применяли t – критерий Стьюдента для параметрических данных и критерий Вилкоксона для непараметрических. Для сопоставления двух выборок по частоте признака и определения уровня значимости различия процентных долей использовали критерий χ^2 . Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты, включенные в исследование, характеризовались преобладанием высокой стадийности основного процесса; наличием клинических проявлений РПЖ в виде синдрома рак – обусловленной слабости, диспепсических проявлений,

механической желтухи, нарушением углеводного обмена, гиперферментемией, нутритивной недостаточностью с гипопротеинемией; коморбидностью и превалированием аденокарциномного гистологического варианта опухоли (таблица 1).

Параметры	Группа пациентов РПЖ
Средний возраст, годы	60 ± 9,59
Мужчины, количество, n,%	38(46,34%)
Женщины, количество, n,%	44(53,66%)
ИМТ, кг/м ²	24,18 (15,85–35,51)
ECOG 1б, n,%	16(20%)
ECOG 2б, n,%	55(67%)
ECOG 3б, n,%	11(13%)
СКФ СКД-EPI, мл/мин	93,3±17,61
T1N0M0, n,%	1(1, 22%)
T2N0M0, n,%	5 (6, 1%)
T3N0M0, n,%	22 (26, 83%)
T1-3N1M0, n,%	17 (20, 73%)
T4N0-3M0, n,%	15 (18, 29%)
T1-4N0-2M1, n,%	22 (26,83%)
Аденокарцинома, n,%	78 (95%)
Сахар крови, ммоль/л	6,68±3,06
АСТ, Ед	34,65 (69–572,8)
АЛТ, Ед	45,5 (9,3–864,2)
Билирубин, ммоль/л	19,7(2,4–471)
Общий белок, г/л	47±11,92
Амилаза крови, Ед/л	44 (4–610)
Гемоглобин, г/л	124,39 ±19,88

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов с раком поджелудочной железы

Примечание:

ХБС – хронический болевой синдром; РПЖ – рак поджелудочной железы; TNM- международная классификация стадий ЗНО; ИМТ – индекс массы тела; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ХЗЛ – хронические заболевания легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СКД-EPI – эпидемиологическая формула расчета СКФ; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ECOG – шкала оценки физического статуса онкологического пациента.

Table 1.

Clinical characteristic of pancreatic cancer patients

Note:

CPS – chronic pain syndrome; PCA – pancreatic cancer; TNM – international classification of stages of MN; BMI – body mass index; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CLD – chronic lung disease; CHF – chronic heart failure; CKD-EPI – epidemiological formula for calculating GFR; GFR – glomerular filtration rate; ECOG – a scale for assessing the physical status of an oncological patient.

таблица 1 (продолжение).

table 1 (continuation).

Параметры	Группа пациентов РПЖ
Рак обусловленная слабость, n,%	59(48%)
Потеря массы тела более 10 кг, n,%	37 (45,12%)
Желтуха, n,%	27 (48%)
Асцит, n,%	11(13%)
Диспепсические проявления, n,%	32 (39%)
Язвенная болезнь желудка, n,%	7 (7%)
Цереброваскулярная патология, n,%	27 (32,93%)
ХЗЛ, n,%	14 (17%)
ХСН, n,%	17 (20,73%)
Варикозная болезнь сосудов нижних конечностей, n,%	6 (7,32%)

Количество пациентов с метастатическим раком составило 26,83%, с местнораспространенным 74,17% соответственно, что объясняется критериями отбора пациентов врачебной комиссией для проведения оперативного лечения и критериями включения в данное исследование. Проспективный анализ на этапе последовательного амбулаторного лечения наличия / отсутствия формирования ХБС в зависимости от локализации ЗНО в поджелудочной железе (ПЖЖ) показал превалирование болевой формы при раке головки или тела ПЖЖ. Выраженное нарушение нутритивного статуса на фоне РПЖ также характерно для рака головки, сочетанного поражения хвоста и тела, а также тотального поражения ПЖЖ (таблица 2).

Смешанный характер ХБС наиболее характерен для тотального поражения ПЖЖ, тела или

головки ПЖЖ. Нейропатический компонент боли наиболее часто выявлялся при поражении головки, соматический – при одновременном поражении тела и хвоста, висцеральный – при поражении головки или тела ПЖЖ или хвоста соответственно (таблица 3).

У пациентов с РПЖ по интенсивности преобладал сильный ХБС при локализации опухолевого процесса в головке и теле ПЖЖ, что объясняется вовлечением анатомически близко расположенных нервных сплетений при распространенности процесса. Пациенты, включенные в исследование, имели достоверные гендерные различия при II А и IV стадиях РПЖ. На момент возникновения у них ХБС не выявлено корреляционной зависимости между стадийностью и интенсивностью боли с учетом гендерных влияний (таблица 4).

Таблица 2.

Зависимость болевого синдрома от анатомической локализации ЗНО поджелудочной железы и динамики нарушения нутритивного статуса

Table 2.

Dependence of pain syndrome on the anatomical localization of pancreatic malignancy and dynamics of nutritional status disturbance

локализация	головка	тело	хвост +тело	хвост	тотальное
количество, n,%	49 (59,76%)	17 (20,73%)	8 (9,76%)	3 (3,66%)	5 (6,09%)
безболевого форма, n,%	19 (23,17%)	5 (6,1%)	3 (3,66%)	1 (0,82%)	2 (2,44%)
болевого форма, n,%	30 (36,59%)	12 (14,63%)	5 (6,1%)	2 (2,84%)	3 (3,65%)
снижение массы тела >10кг, n,%	22 (44,9%)	5 (3,4%)	4 (50%)	1 (33%)	5 (100%)

Таблица 3.

Характеристика хронического болевого синдрома у пациентов с РПЖ

Примечание:

РПЖ – рак поджелудочной железы; ХБС – хронический болевой синдром; ПЖЖ – поджелудочная железа.

Table 3.

Characteristic of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer

Note:

PCA – pancreatic cancer; CPS – chronic pain syndrome; Pancreatic pancreas – pancreas.

	головка ПЖЖ	тело, хвост ПЖЖ	тело ПЖЖ	хвост ПЖЖ	тотальное поражение ПЖЖ
висцеральная	40,54%	18,18%	33,33%	48,12%	0%
соматическая	13,51%	54,55%	13,33%	31,98%	0%
нейропатическая	18,92%	9,09%	13,33%	0%	0%
смешанная	27,03%	18,18%	40%	0%	100%
ХБС 2б, n,%	5 (16,67%)	5 (71,43%)	3 (25%)		
ХБС 3б, n,%	15 (50%)	1 (14,29%)	8 (66,67%)	2 (100%)	1 (33,33%)
ХБС 4б, n,%	10 (33,33%)	1 (14,29%)	1 (8,33%)		2 (66,67%)
всего пациентов с ХБС, чел.	30	5	12	2	3

Таблица 4.

Зависимость интенсивности ХБС от стадии и гендерных различий у пациентов с раком поджелудочной железы

Table 4.

The dependence of the intensity of CPS on the stage and gender differences in patients with pancreatic cancer

стадия по TNM	IB	IIA	IIB	III	IV
мужчины	2 (2,44%)	7 (8,54%)	8 (9,76%)	9 (10,97%)	15 (18,29%)
женщины	3 (3,66%)	15 (18,29%)	9 (10,97%)	6 (7,32%)	7 (8,54%)
уровень значимости	p≥0,05	p≤0,05	p≥0,05	p≥0,05	p≤0,05
интенсивность ХБС по ШВО					
мужчины	2,5 (2–3)	2 (2–3)	3 (3–3)	4 (3–4)	4 (4–4)
женщины	2 (1–3)	2 (1–4)	3 (3–4)	4 (3–4)	4 (4–4)
уровень значимости	p≥0,05	p=0,759	p=0,544	p≥0,05	p=0,442
коэффициент корреляции r	0,500	0,182	0,051	-0,004	0,324

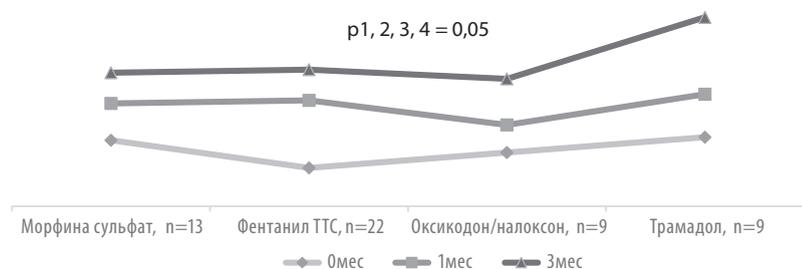


Рисунок 1.

Интенсивность хронического болевого синдрома в группах сравнения с раком поджелудочной железы на фоне комбинированной анальгетической терапии за период наблюдения 3 мес.

Примечание:

p1, 2, 3, 4 – уровень значимости по сравнению с исходным значением той же группы.

1 – морфина сульфат, 2 – фентанил ТТС, 3 – оксикодон/наллоксон, 4 – трамадол.

Figure 1.

The intensity of chronic pain syndrome in the comparison groups of pancreatic cancer on the background of combined analgesic therapy for the observation period of 3 months

Note:

p1, 2, 3, 4 – significance level compared with the initial value of the same group.

	средняя суточная доза	средняя кратность прорывной боли за сутки	усредненная доза опиоидов для прорывной боли	
			Просидол, мг/сутки	Морфина гидрохлорид, мг/сутки
Морфина сульфат, мг	120 (90–240)	3,24±1,25	60 (20–200)	20 (10–50)
Оксикодон / налоксон, мг	60 (40–160)	1,46±0,52	-	20 (10–40)
Фентанил ТТС, мкг	150 (75–200)	2,5±0,52	-	35 (20–50)
Трамадол, мг	300 (200–600)	3,25±1,29	30(20–60)	

Таблица 5.

Клинико – фармакологическая оценка эффективности опиоидной терапии пациентов с раком поджелудочной железы

Table 5.

Clinical and pharmacological evaluation of the effectiveness of opioid therapy in patients with pancreatic cancer

Note:

TTC – transdermal therapeutic system

Нежелательные явления	Морфина сульфат, n=13	Фентанил ТТС, n=22	Оксикодон/Налоксон, n=8	Трамадол (энтеральная форма), n=9
Констипация	3 (3,66%)			
Тошнота, рвота				2 (2,43%)
Седация (сонливость)	1 (1,22%)	4 (4,88%)		2 (2,43%)
Респираторная токсичность				
Слабость (адинамия)	1 (1,22%)	1 (1,22%)	2 (2,44%)	1 (1,22%)
Снижение аппетита			1 (1,22%)	
Нарушение сна				
Головокружение				
Сухость во рту	1 (1,22%)			
Дезориентация		2 (2,44%)		1 (1,22%)
Кожный зуд	1 (1,22%)			
Галлюцинации				
Затрудненное мочеиспускание				
Дисфория				
Всего n,%	7 (8,53%)	7 (8,54%)	3 (3,66%)	6 (7,31%)
уровень значимости	p1-2=0,217 p1-3=0,028 p2-3=0,031			p1-4=0,05 p2-4=0,05 p3-4=0,042

Таблица 6.

Частота развития побочных эффектов применяемых опиоидных анальгетиков у пациентов с раком поджелудочной железы

Примечание:

p 1–4 – уровень значимости межгрупповых различий (1 – морфина сульфат, 2 – фентанил ТТС, 3 – оксикодон/наллоксон, 4 – трамадол)

Table 6.

The incidence of side effects of the opioid analgesics used in pancreatic cancer patients

Анализ эффективности купирования ХБС показал снижение интенсивности боли во всех группах на границе статистической значимости, что свидетельствует о фармакорезистентности ХБС (рисунок 1).

Процент ротации сильных опиоидов при недостижении фармакологического ответа составил 21,43% в группе приема морфина сульфата, 9,09% – в группе фентанила ТТС и 10% – в группе оксикодона/наллоксона соответственно (p1–2,3≤0,05). За период наблюдения 21,95% (18 чел.) закончили исследование вследствие наступле-

ния exitus letalis в связи с прогрессированием основного заболевания. Оценка эффективности проводимой анальгетической терапии наряду с оценкой боли по ШВО проводилась по уровню используемых суточных доз опиоидов, кратности прорывной боли и объему терапии прорывной боли (таблица 5).

Зарегистрированные побочные эффекты в 1–3 группах сравнения не потребовали отмены препаратов, в 4 группе трамадол был отменен у 2 пациентов за счет выраженной тошноты (рвоты) и седации (таблица 6).

Обсуждение

Диссоциация реализации ХБС на болевую и безболевою формы характерна для различных вариантов анатомической локализации ЗНО ПЖЖ с преобладанием болевой формы у 63,41% пациентов (таблица 2). Проведенный анализ показал, что нарушение нутритивного статуса характерно для любой структурной локализации РПЖ с преобладанием при раке головки ПЖЖ. Нутритивная недостаточность, документированная у 45% пациентов с РПЖ, объясняется существующими диспепсическими проявлениями и морфо-функциональными изменениями ЖКТ и может быть предиктором развития неэффективности и НЯ опиоидной терапии [6]. Анализ формирования ХБС в зависимости от локализации ЗНО в поджелудочной железе (ПЖЖ) показал превалирование болевой формы при раке головки или тела ПЖЖ. Смешанный характер болевого синдрома с обязательным наличием нейропатического компонента характерен для пациентов с РПЖ за счет анатомической близости к нервным стволам и также центральных патогенетических механизмов формирования ХБС при данной нозологии, что предопределяет эффективность комбинированной анальгетической терапии [6]. Анализ интенсивности ХБС показал превалирование сильного ХБС при локализации изолированного опухолевого процесса в головке или теле или хвосте, а также при тотальном поражении ПЖЖ. Умеренный ХБС преобладал при одновременном поражении тела и хвоста ПЖЖ (71,43%) против изолированного поражения тела (25%) или головки (16,67%). Нестерпимый болевой синдром присутствовал у пациентов с тотальным поражением ПЖЖ (66,67%) против 33,33% с раком головки, 14,29% – с раком хвоста и тела и 8,33% с раком тела ПЖЖ соответственно, что соответствует данным ранее проведенных зарубежных исследований [2].

Несмотря на наличие гендерных различий у пациентов II и IV стадий отсутствовали статистически достоверные различия по уровню интенсивности болевого синдрома, что может объясняться влиянием также других факторов, что требует дальнейшего изучения [3]. Снижение интенсивности боли в группах наблюдения в динамике

Выводы

Хронический болевой синдром у пациентов с РПЖ характеризуется смешанным характером у 85,21% пациентов, наличием нейропатического компонента боли – у 41,34% пациента, что предопределяет комбинированный характер анальгетической терапии, включающей опиоидные препараты и ко-анальгетики.

Превалирование у пациентов с РПЖ сильного и очень сильного ХБС диктуют облигатное назначение сильных опиоидов для обезболивания в составе комбинированной терапии.

Интенсивность ХБС с учетом гендерных особенностей не показала статистически достоверной зависимости от стадии ЗНО ПЖЖ.

сопряжено с высокими значениями по шкале ESAS в группе приема трамадола, что может объясняться наличием НЯ, влияющих на качество жизни [7]. Наличие трамадол – обусловленных НЯ ассоциируется с фармакогенетическими особенностями скорости метаболических реакций пролекарства трамадол до фармакологически активного метаболита О – десметилтрамадола, наряду с другими десятью неактивными метаболитами [7]. Однако, применение трамадола ограничено при РПЖ за счет превалирования, как правило, сильного и очень сильного ХБС [2].

Анализ суточных доз сильных опиоидов для базисной терапии и терапии прорывов боли показал преобладание кратности прорывной боли в группе приема фентанила ТТС за счет более высоких градаций интенсивности ХБС у пациентов при стартовом назначении последнего с учетом его анальгетического потенциала. Соотношение суточных дозировок морфина сульфата и оксикодона / налоксона соответствовало коэффициенту конверсии [5]. Высокие дозы фентанила ТТС, не соответствующие коэффициенту конверсии морфина сульфата свидетельствуют о превалировании очень сильного ХБС в группе применения фентанила. Пациенты с РПЖ, имеющие ХБС с явлениями механической желтухи, асцита, гипопроteinемии и нутритивной недостаточности имеют факторы риска неэффективной фармакотерапии с возможной реализацией НЯ на опиоидные препараты. Однако сравнительная оценка частоты НЯ в сравниваемых группах показала наличие значимых различий между 1–3 группами сравнения, что может объясняться нивелированием НЯ опиоидов налоксоном в составе оксикодона. Динамический анализ показателей шкал оценки когнитивного статуса и оценки симптомов в паллиативной медицине в группах морфина сульфата, фентанила ТТС и оксикодона/налоксона не показал статистически достоверной разницы на фоне проводимой терапии. В группе пациентов, получающих трамадол получены статистически достоверные различия на фоне проводимого лечения по нарастанию когнитивных нарушений ($p=0,001$).

Сильные опиоиды в неинвазивных формах показали сравнимую эффективность терапии ХБС при более высоких показателях по шкале ESAS в группе морфина сульфата, фентанила ТТС и оксикодона/налоксона в сравнении с трамадолом.

Отсутствие достоверных различий по частоте НЯ сильных опиоидов (морфина сульфат и фентанил ТТС) свидетельствует о сходном профиле безопасности между ними в группе пациентов с ХБС на фоне РПЖ.

Достоверные различия частоты НЯ сильных опиоидов предопределяют лучшую переносимость оксикодона / налоксона в сравнении с фентанилом ТТС и морфином сульфатом.

Литература | References

1. Невзорова Д.В., Абузарова Г.Р. Клинические рекомендации: хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи // *Терапия*, 2017, 32, с. 69–75.
Nevzorova D. V., Abuzarova G. R. Clinical recommendations: chronic pain syndrome in adult patients in need of palliative care. Therapy, 2017, 32, pp. 69–75 (in Russian).
2. Lahoud M.J., Kourie H.R., Antoun J. Road map for pain management in pancreatic cancer: A Review. *World J Gastrointest Oncol*. 2016, 8(8), pp.599–606. doi: 10.4251/wjgo.v8.i8.599
3. Dobosz Ł., Kaczor M., Stefaniak T.J. Pain in pancreatic cancer: review of medical and surgical remedies. *ANZ J Surg*. 2016, 86(10), pp. 756–761. doi: 10.1111/ans.13609.
4. Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек // *Нефрология и диализ*. – 2017, · Т. 19, № 1. – с. 22–206. doi: 10.28996/1680–4422–2017–1–22–206.
5. Mercadante S., Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med*, 2011, 25(5), pp. 504–15. doi: 10.1177/0269216311406577.
6. Koulouris A.I., Banim P., Hart A. R. Pain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments. *Dig Dis Sci*. 2017, 62(4), pp. 861–870. doi: 10.1007/s10620–017–4488-z.
7. Dean L. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype. In: S. Douglas, S. Lathrop, *Medical Genetics Summaries Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information (US) Bethesda (MD). 2018, pp. 419–429