

На правах рукописи

Боброва Ольга Петровна

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ФАРМАКОТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва

2021

Работа выполнена на базе кафедры фармакологии и фармакоконсультирования с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Зырянов Сергей Кенсаринович

доктор медицинских наук, профессор

Шнайдер Наталья Алексеевна

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Журавлева Марина Владимировна**
профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им.
И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

- доктор медицинских наук, профессор **Колбин Алексей Сергеевич**
заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

- доктор медицинских наук, доцент **Абузарова Гузаль Рафаиловна**
заведующая центром паллиативной помощи онкологическим больным Московского
научно - исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена - филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» сентября 2021 года в __ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: (117292, г.Москва, ул. Вавилова, д. 61; ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ»)

С диссертацией можно ознакомиться в УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, Москва, ул.Миклухо-Маклая, 6)

Автореферат разослан «__» _____ 2021г

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.004,

кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования Прогнозирование прироста заболеваемости РПЖ во всем мире на 77,7% и смертности на 79,9% к 2040 г. по данным Международного агентства по изучению рака (IARC) предопределяет его социально значимый характер [Ferlay J. et al., 2019]. Поздняя диагностика, высокий процент нерезектабельности опухолевого процесса и рецидивирования у 80% пациентов с РПЖ предопределяют необходимость паллиативной медицинской помощи с обязательным проведением противоболевой терапии опиоидными анальгетиками [King S. et al., 2011, Morgan K.A et al., 2010]. Использование алгоритма ступенчатой анальгетической терапии боли ВОЗ, а также существующие современные рекомендации и фармакологическое разнообразие опиоидов, не всегда позволяют эффективно контролировать ХБС у пациентов с РПЖ, что может объясняться различными факторами [Невзорова, Д.В., Абузарова Г.Р., 2017].

Известная корреляция межиндивидуальных различий ноцицепции с генетическими факторами у 30–60% пациентов, с эффективностью опиоидной терапии - в 10–46% случаев по данным разных авторов предопределяет изучение генетических факторов [Carig V.M. et al., 2014]. Генетическая изменчивость межиндивидуальных различий ХБС, а также эффективности и безопасности опиоидной терапии у пациентов с РПЖ объясняется носительством однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, кодирующих фармакодинамический ответ пациента на экзогенные опиоиды (гены опиоидных рецепторов, сигнальных систем), а также генов, кодирующих основные фармакокинетические параметры опиоидов (I – III фазы биотрансформации) [Landau R., 2013].

Улучшение контроля боли у пациентов с РПЖ является одним из приоритетов, как для врачей, так и для пациентов и их родственников [Каприн А.Д., 2015]. Особую важность в осуществлении персонализированного подхода в проведении опиоидной терапии играет изучение ассоциативного влияния генетических и негенетических факторов на фоне РПЖ в рамках имеющейся соматической патологии, обеспечивающей мультиморбидность и полипрагмазию [Muralidharan A. et al., 2011].

Персонализированный выбор и применение лекарственных препаратов на основе результатов фармакогенетического тестирования регламентированы Приказом МЗ РФ от 2 ноября 2012 г. N 575н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "клиническая фармакология", Приказом МЗ РФ от 22. 10. 2003г № 494 «О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов» и является одной из трудовых функций, входящих в профессиональный стандарт (Приказ МТ и СЗ РФ N 477н от 31.07.2020 «Об утверждении профессионального

стандарта "Врач - клинический фармаколог") и одной из основных компетенций врача клинического фармаколога.

Изучение взаимовлияния генетических и негенетических факторов прогноза индивидуального ответа опиоидной терапии у пациентов с болевой формой РПЖ необходимо для повышения ее эффективности и безопасности [Smith H.S., 2011, Ting S. et al., 2016].

Степень разработанности темы

Анализ имеющихся исследований по изучению влияния носительства ОНВ генов, кодирующих реализацию ХБС у пациентов онкологического профиля [Klepstad P. et al., 2011, Knarman A. et al., 2015, Naito T. et al., 2012], демонстрируют противоречивость результатов влияния ОНВ генов на эффективность, безопасность опиоидной терапии и фенотипическую вариабельность ХБС.

Малочисленность исследований, изучающих влияние негенетических факторов на фенотипическое разнообразие ХБС и профиль безопасности опиоидных анальгетиков, также не позволяет широко использовать полученные результаты [Park J.H. et al., 2011; Rhodin A. et al., 2013, Sadhasivam S. et al., 2012].

Отсутствие данных по комплексному влиянию генетических и негенетических факторов на эффективность и безопасность опиоидной терапии, являющейся одной из обязательных составляющих качества жизни у пациентов с РПЖ, а также клинические особенности ХБС предопределили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Разработка персонализированного подхода к прогнозированию эффективности и безопасности опиоидной терапии у взрослых пациентов с раком поджелудочной железы на основе комплексного влияния негенетических и генетических факторов.

Задачи исследования

1. Провести анализ частоты и структуры ХБС у пациентов с РПЖ на территории Красноярского края.
2. Изучить влияние негенетических факторов на эффективность опиоидной терапии ХБС у пациентов с РПЖ.
3. Изучить частоту носительства ОНВ генов *OPRM1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *UGT2B7*, *ABCB1*, *IL1B*, *LOC541472*, *PTGS2* у пациентов с ХБС на фоне РПЖ на территории Красноярского края.
4. Изучить ассоциацию носительства ОНВ генов *OPRM1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *UGT2B7*, *ABCB1*, *IL1B*, *LOC541472*, *PTGS2* с эффективностью опиоидной терапии ХБС у пациентов с РПЖ.

5. Проанализировать влияние негенетических факторов на безопасность опиоидной терапии ХБС у пациентов с РПЖ.
6. Оценить ассоциацию носительства ОНВ генов *OPRM1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *UGT2B7*, *ABCB1*, *IL1B*, *LOC541472*, *PTGS2* с безопасностью опиоидной терапии у пациентов с РПЖ.
7. Разработать и внедрить в практическое здравоохранение алгоритм персонализированного выбора опиоидных анальгетиков у пациентов с ХБС на фоне РПЖ.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная клиничко - эпидемиологическая оценка ХБС у пациентов с РПЖ на территории Красноярского края с учетом половозрастных, морфо - функциональных данных.

Впервые изучено носительство ОНВ генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *UGT2B7*, *ABCB1*, *IL1B*, *LOC541472*, *PTGS2*, *OPRM1* у пациентов с ХБС на фоне РПЖ на территории Красноярского края.

Впервые показано влияние носительства GT ОНВ rs2032582 гена *ABCB1* на эффективность опиоидной терапии.

Впервые показано влияние носительства генетических (AA ОНВ rs1143627 гена *IL1β*; AG и GG ОНВ rs7438135 гена *UGT2B7*) и негенетических (синдром желтухи) на клинические особенности ХБС у пациентов с РПЖ.

Впервые в Красноярском крае изучена частота встречаемости и структура НР опиоидной терапии, возрастные и гендерные аспекты безопасности опиоидной терапии, установлена связь носительства ОНВ генов *UGT2B7*, *ABCB1* с риском развития НР у пациентов с РПЖ.

Впервые с помощью комплексного анализа выявлены наиболее значимые генетические и негенетические факторы прогноза НР опиоидных анальгетиков, ассоциированные с безопасностью опиоидной терапии.

Впервые разработаны и внедрены в практическое здравоохранение Красноярского края клиничко - генетические модели стратификации риска безопасности опиоидной терапии, ставшие основой для персонализированного назначения опиоидных анальгетиков пациентам с ХБС на фоне РПЖ.

Теоретическая и практическая значимость

Расширены представления о территориальных, половозрастных и морфо - функциональных особенностях ХБС у пациентов, проживающих в Красноярском крае с РПЖ.

Полученные данные о влиянии генетических факторов на клинические особенности ХБС и фармакодинамику опиоидных анальгетиков у пациентов с РПЖ позволяют повысить уровень эффективности опиоидной терапии.

Полученные данные о связи носительства ОНВ генов *ABCB1*, *UGT2B7* с безопасностью опиоидной терапии, послужили основой для разработки программного продукта с целью прогнозирования безопасности опиоидной терапии.

На основе построенных клинико-генетических моделей стратификации риска безопасности опиоидной терапии реализован алгоритм персонализированного выбора опиоидной терапии у конкретного пациента с РПЖ, позволяющий за счет снижения частоты развития НР на основании учета негенетических и генетических факторов сохранять качество жизни пациентов с РПЖ.

Выявленная частота опиоид-ассоциированных НР у пациентов с РПЖ, проживающих на территории Красноярского края, служит обоснованием внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику врачей паллиативной медицины, онкологов, клинических фармакологов и участковых терапевтов Красноярского края.

Положения, выносимые на защиту

1. Региональной особенностью Красноярского края является высокая частота носительства нефункционального однонуклеотидного варианта *CYP3A4*22* (rs35599367) (генотип GG) гена *CYP3A4* и, соответственно, фармакогенетического профиля «медленный метаболизатор» среди пациентов с ХБС на фоне РПЖ.
2. Показано отсутствие влияния негенетических факторов на эффективность опиоидной терапии.
3. Показано влияние генетических факторов (носительство GT rs2032582 гена *ABCB1*, AA rs1143627 гена *IL1β* в исследуемых группах; AG и GG rs7438135 гена *UGT2B7* в группе приема морфина сульфата) на фармакодинамические эффекты опиоидных анальгетиков у пациентов с ХБС на фоне РПЖ.
4. Риск-ориентированное прогнозирование опиоид-ассоциированных нежелательных реакций на основе анализа генетических и негенетических факторов прогноза позволяет индивидуализировать выбор опиоидного анальгетика у пациентов с ХБС на фоне РПЖ.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность проведенного исследования подтверждается использованием современных методов математического моделирования (прогнозирования), обеспечением необходимого объема исследуемой выборочной совокупности согласно применяемым расчетным методам, непосредственным участием самого исследователя

на всех этапах данной работы, что предопределило признание результатов исследования на международных и общероссийских конференциях, а также публикациями в изданиях Scopus, Web of Science и рекомендованных ВАК.

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическое здравоохранение на городском, краевом и межрегиональном уровнях (Красноярский край, Томская область, Алтайский край, республика Хакассия, Иркутская область); используются в лекциях и практических занятиях со студентами, слушателями ФУВа, ординаторами ФГБОУ ВО КрасГМУ и ИГМА ПО Минздрава России.

Методология и методы исследования

Применялись методы фармакогенетических исследований, фармакоэпидемиологического анализа, проспективного клинического наблюдения, методы лабораторных и функциональных исследований, математического и компьютерного моделирования, статистического анализа.

Апробация

Апробация работы проведена на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 03 ноября 2020 г., протокол № 0300-21-07/3. Основные положения доложены на днях организатора Министерства здравоохранения Красноярского края и вебинарах, посвященных вопросам обезболивающей терапии в онкологии на региональном уровне (Красноярск 2014; Красноярск, 2015; Красноярск, 2017; на Всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения онкологии в клинической практике» (Красноярск, 2016); на юбилейной межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии института последипломного образования (Красноярск, 2016); на научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии у детей и взрослых» (Красноярск, 2017); на III съезде врачей первичного звена здравоохранения Сибирского Федерального округа (Красноярск, 2018); на 5-м международном конгрессе Европейского общества фармакогеномики и персонализированной терапии (5th International European Society on Pharmacogenomics and Personalized Therapy (ESPT) Congress “Precision Medicine and Personalized Health”) (Севилья, Испания, 2019); на III Международной конференции «Aerospace III - 2020: advanced technologies in aerospace, mechanical and automation engineering» (Красноярск, 2020); заседаниях Красноярского общества клинических фармакологов в 2012–2020 гг.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме; проведен ретроспективный и клинический этап проспективного исследования пациентов с ХБС на фоне РПЖ. Лично проанализированы результаты молекулярно-генетического исследования и моделей прогноза реализации НР. Разработан алгоритм персонализированного выбора опиоидной терапии; сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлена диссертация и автореферат; результаты работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях; проведено внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно - пунктам 4, 14, 17, 18 паспорта специальности «Фармакология, клиническая фармакология».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 31 печатная работа, в том числе 10 работ в изданиях, рекомендованных РУДН/ВАК, и 10 работ в изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science/Scopus; 1 монография, изданная издательством «Наука» (г. Новосибирск); подготовлены и внедрены в практическое здравоохранение и учебный процесс два учебных пособия.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 224 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, методологии и методов исследования, главы «результаты собственного исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 66 таблиц, 17 рисунков. Библиографический справочник содержит 333 источника, из которых - 73 отечественных и 260 зарубежных авторов.

База проведения исследования

Исследование проведено на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (главный врач, д.м.н., профессор Р.А. Зуков), кафедры фармакологии и фармконсультирования с курсом ПО (заведующая кафедрой к.м.н., доцент О.Ф.Веселова) ФГБОУ ВО Крас ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (ректор, д.м.н., доцент А.В. Протопопов). Работа проведена в рамках государственного задания № 056–00119-18-00 по теме «Разработка персонализированных подходов к безопасной и эффективной терапии

хронической боли у пациентов с ЗНО». Диссертационная работа имеет № государственного учета НИОКТР АААА-А20-120030290013 -1.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** на основе данных общемировой литературы представлен анализ распространенности носительства и влияния ОНВ генов на вариабельность ХБС и возможности персонализированного применения опиоидной терапии в онкологии на основе фармакогенетического тестирования.

Во **второй главе** представлено описание материалов и методов, применяемых при проведении настоящего исследования. Проведенное исследование включало в себя ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ медицинской документации 602 пациентов с РПЖ в Красноярском крае, а также проспективный анализ эффективности и безопасности опиоидной терапии ХБС у 90 пациентов на фоне РПЖ. Для проведения анализа влияния генетических и негенетических факторов на эффективность и безопасность опиоидной терапии у пациентов с ХБС на фоне РПЖ была разработана четырехэтапная схема исследования (рисунок 1).

В проспективное клиническое исследование включались пациенты с ХБС на фоне верифицированного РПЖ в возрасте 18 - 74 лет. Комплексное обследование пациентов включало изучение клиничко-anamнестических данных, а также результатов параклинических методов исследования. Проводился подробный анализ первичной медицинской документации (история болезни стационарного больного, амбулаторная карта пациента). Блочную рандомизацию пациентов на две группы по 45 человек осуществляли методом конвертов с использованием таблицы случайных чисел. Первая группа пациентов с ХБС на фоне РПЖ получала фентанил ТТС, вторая - морфина сульфат.

Этап 1. Литературный обзор фармакогенетики опиоидных анальгетиков

- Анализ влияния носительства ОНВ генов, кодирующих фармакокинетические и фармакодинамические процессы опиоидных анальгетиков, на вариабельность ответа опиоидной терапии.
- Распространенность клинически значимых полиморфизмов генов *OPRM1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *UGT2B7*, *ABCB1*, *IL1B*, *LOC541472*, *PTGS2* в мировой популяции.
- Возможности персонализированного применения опиоидных анальгетиков на основе фармакогенетического тестирования у пациентов с ХБС онкологического генеза.

Этап 2. Фармакоэпидемиологическое исследование

- Ретроспективное исследование частоты и клинических особенностей ХБС на фоне РПЖ у пациентов Красноярского края.
- Ретроспективное исследование факторов риска эффективности и безопасности опиоидной терапии у пациентов с ХБС на фоне РПЖ в Красноярском крае.

Этап 3. Клиническое исследование

- Обследование пациентов с ХБС на фоне РПЖ.
- Рандомизация пациентов.
- Проведение проспективного клинического исследования.
- Фармакогенетическое исследование пациентов с ХБС на фоне РПЖ.

Этап 4. Заключительный этап исследования

- Проведение клинико-генетического моделирования эффективности и безопасности опиоидной терапии у пациентов с ХБС на фоне РПЖ.
- Статистическая обработка полученных данных.
- Разработка алгоритма персонализированного выбора опиоидных анальгетиков у пациентов с ХБС на фоне РПЖ.

Рисунок 1 – Общая схема проведения исследования

Критериями включения в исследование стали: мужчины и женщины от 18 до 74 лет; верифицированный диагноз ЗНО (С25); опиоиднаивность; проведенное оперативное лечение; статус ECOG не более 3 баллов; наличие подписанного информированного согласия; жители Красноярского края. Критерии невключения: уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин; уровень гиперферментемии печеночных аминотрансфераз более трех норм; гиперчувствительность к опиоидам; тяжелые бронхообструктивные заболевания легких; гиперчувствительность или нежелательные реакции (НР) в анамнезе на опиоидные анальгетики; кахексия (ИМТ менее 16 кг/м²); дыхательная недостаточность 3 и более степени; эпилепсия; острые инфекционные заболевания; период грудного вскармливания; беременность; одновременный прием или период до 14 суток с момента начала или окончания приема ингибиторов моноаминоксидазы (МАО); участие в других исследованиях. Длительность проспективного клинического исследования составляла 6 месяцев. Опиоидная терапия проводилась в исследуемых группах на фоне стандартизированной ко-анальгетической терапии (кетопрофен, амитриптилин, диазепам) с исключением сильных ингибиторов и индьюсеров метаболизма опиоидов, а также стандартизированной химиотерапии (6 курсов гемцитабином в дозе 1000 мг/м² в 1,8,15 дни 28 цикла). Интенсивность ХБС оценивали по ЦРШ, где 1 – 4 / 10 баллов: - легкая боль; 5 / 10 баллов - умеренная

боль; 6 – 9 / 10 баллов - сильная боль; 10 / 10 баллов - очень сильная боль. Определение нейропатического компонента боли проводили с помощью опросника DN4. Для повышения объективизации ХБС применяли модифицированный опросник боли, регламентированный клиническими рекомендациями МЗ РФ. Молекулярно-генетическое исследование включало определение ОНВ генов *OPRM1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *UGT2B7*, *ABCB1*, *IL1B*, *LOC541472*, *PTGS2* методом ПЦР - РВ. Оценка степени достоверности взаимосвязи опиоидных анальгетиков с НР проводили с помощью шкалы Наранжо (0б - сомнительная, 1 - 4б - возможная, 5 - 8б - вероятная, 9 и более баллов - определенная).

В рамках вероятного прогнозирования эффективности и безопасности опиоидной терапии у пациентов с ХБС на фоне РПЖ изучали 13 генетических, 15 клинических и 12 лабораторных факторов. Для построения математических моделей прогнозирования применяли методы линейной и логистической регрессии, а также ROC - анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 10.0. (StatSoft, USA), IBM SPSS20.0 (США). Описательная статистика при нормальном распределении признака представлена в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения; при распределении, отличающемся от нормального - в виде медианы и интерквартильного размаха (25% и 75% перцентилей). Для сопоставления двух выборок по частоте признака и определения уровня значимости различия процентных долей использовали критерий χ^2 . Вычисляли отношение шансов ОШ для оценки влияния ассоциации признаков с расчетом границы 95% ДИ. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Расчет распределения частот аллелей и генотипов проводился с учетом закона Харди - Вайнберга.

В третьей главе представлены результаты ретроспективного и проспективного клинико-генетического исследования по изучению предикторов, влияющих на эффективность и безопасность опиоидной терапии, у пациентов с ХБС на фоне РПЖ.

Фармакоэпидемиологический ретроспективный этап исследования

Из 602 пациентов болевая форма РПЖ зафиксирована у 540, что составило 89,7%. Анализ возрастной структуры пациентов с РПЖ показал лидирующие позиции пациентов старше 60 лет со средневозрастным показателем $71,81 \pm 12,62$ лет, что согласуется со статистическими данными РФ и общемировыми показателями (таблица 1).

Таблица 1 – Возрастная структура пациентов с раком поджелудочной железы

Возрастной период, лет	Количество пациентов (n = 602)	
	Абс.	%
18 - 50	29	4,82
51 - 60	83	13,79
61 - 70	170	28,24
71 - 80	155	25,75
81 - 90	165	27,41

Распределение пациентов с болевой формой РПЖ по стадиям характеризовалось превалированием высокой стадийности основного процесса, что согласуется с данными эпидемиологических исследований в РФ и общероссийским показателем запущенности (таблица 2).

Таблица 2 – Зависимость реализации хронического болевого синдрома от стадийности рака поджелудочной железы у пациентов Красноярского края

Формы РПЖ	Стадия Т2		Стадия Т3		Стадия Т4	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Болевая форма	18	81,8	340	87,4	182	95,3
Безболевая форма	4	18,2	49	12,6	9	4,7

Основными локализациями РПЖ, предопределяющими высокую распространенность ХБС, стали головка, тело и тотальное поражение ПЖЖ. На долю смешанного ХБС приходится 63,9% (345 человек), ноцицептивного - 36,1% (195 человек). Структура ХБС по интенсивности боли была представлена следующим образом: умеренный - 15% (81 человек), сильный - 75,6% (408 человек), очень сильный - 9,4% (51 человек).

Продемонстрирована прямая корреляционная зависимость интенсивности ХБС от физического статуса по шкале ECOG (Коэффициент Спирмена, R_{xy} 0,315; $p = 0,001$), от размеров опухоли (Коэффициент Спирмена, R_{xy} 0,131; $p = 0,002$), от вида оперативного лечения (дистальная резекция ПЖЖ: регрессионный коэффициент $b = 0,610$; $p = 0,000$; ЧЧХС: регрессионный коэффициент $b = 0,631$; $p = 0,000$ в сравнении с ГПДР, демонстрирующей уменьшение интенсивности ХБС $b = -0,171$; $p = 0,000$).

Высокочастотные показатели опиоид-ассоциированных НР (30,7 - 68,8%) типа А, по результатам проведенного анализа, у пациентов с РПЖ на территории

Красноярского края определяют персонализированный подход для обеспечения эффективности и безопасности опиоидной терапии.

Перспективный клинический этап

Распространенность носительства однонуклеотидных вариантов генов *OPRM1*, *ABCBI*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *UGT2B7*, *11L1B*, *LOC541472*, *PTGS2* у пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы

Обнаруженные частоты генотипов соответствовали ожидаемым по уравнению Харди-Вайнберга ($p > 0,05$), что подчеркивает отсутствие различий распределения частоты генотипов в данной выборке пациентов с РПЖ и популяции в целом, опровергая тем самым значимость изучаемых генетических факторов для риска развития РПЖ. Все пациенты, участники настоящего исследования, были носителями гомозиготного генотипа GG rs35599367 (*CYP3A4**22), определяющего фармакогенетический профиль «медленный метаболизатор» (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение генотипов ОНВ rs35599367 гена *CYP3A4* по частоте у пациентов с раком поджелудочной железы в Красноярском крае, n = 90

Ген / ОНВ	Генотип	Количество пациентов, n	Частота генотипа	p РХВ
	МС, n = 45			
<i>CYP3A4</i> rs35599367	GG	45	1	0,5
	GC	0	0	
	CC	0	0	
	фТТС, n = 45			
<i>CYP3A4</i> rs35599367	GG	45	1	0,5
	GC	0	0	
	CC	0	0	

Дизайн исследования

Исследование было открытым рандомизированным проспективным и проводилось в параллельных группах (рисунок 2). Протокол исследования был одобрен на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (№ протокола 75/2016) от 16 марта 2017г. От каждого участника исследования было получено письменное информированное согласие.

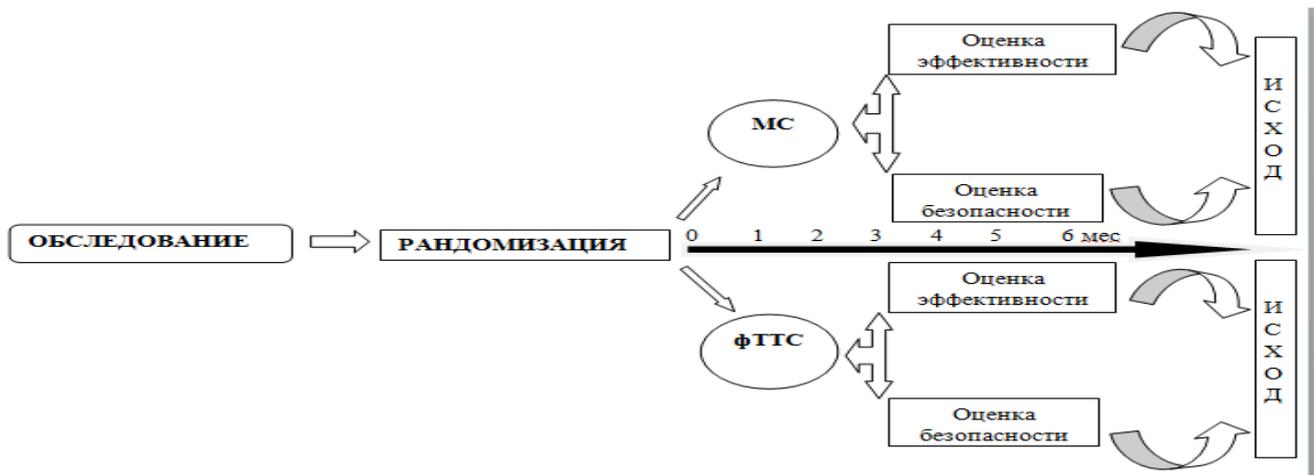


Рисунок 2 – Дизайн проспективного исследования

Сокращения: МС - морфина сульфат; фТТС - фентанил трансдермальная терапевтическая система

Параллельные группы пациентов были сопоставимы по возрастно-половым признакам, антропометрическим показателям, лабораторным данным, результатам гистологической верификации, коморбидности, интенсивности ХБС (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика пациентов с раком поджелудочной железы, n=90

Показатели	Группа 1, n=45 МС	Группа 2, n=45 фТТС	p
Клинико-демографические показатели			
Возраст, годы	63[56;69]	64,5[57;68]	p ¹ =0,803
Мужчины, n (%)	21(43,75%)	24(56,25%)	p ² =0,337
Женщины, n (%)	24(56,25%)	21(43,75%)	p ² =0,337
ИМТ, кг/м ²	21,7 [19,8; 24,3]	21,9 [21,5; 22,7]	p ¹ =1,000
Статус ECOG, баллы	2 [1;2]	2 [1;2]	p ¹ =0,825
Интенсивность ХБС по ЦРШ, баллы	8 [7;8]	8 [8;9]	p ¹ =0,167
Синдром «рак обусловленная слабость», n (%)	9(4,05%)	13(5,85%)	p ² =0,231
Нутритивная недостаточность, n (%)	17(37%)	12(27%)	p ² =0,260
Желтуха, n (%)	14(6,3%)	16(7,2%)	p ² =0,412
Асцит, n (%)	5(2,25%)	7(3,15%)	p ² =0,379
Диспепсические проявления, n (%)	25(11,25%)	29(13,05%)	p ² =0,259
Индекс коморбидности Charlson, баллы	5 [0;8]	5 [2;8]	p ¹ =0,492

T2, n (%)	3(6,7%)	4(8,8%)	p ² =0,694
T3, n (%)	27(60%)	25(55,6%)	p ² =0,469
T4, n (%)	15(33,3%)	16(35,6%)	p ² =0,825
Лабораторные показатели			
СКФ СКD - EPI, мл/мин	84 [75;98]	83 [69;97]	p ¹ =0,849
АСТ, ед	25 [18;34]	33 [18;40]	p ¹ =0,825
АЛТ, ед	32 [18;36]	33 [19,5;47,3]	p ¹ =0,153
Билирубин, мкмоль/л	19 [10,7;58,7]	23 [13;34]	p ¹ =0,067
Общий белок, г/л	64 [56;72]	64 [49;74]	p ¹ =0,492
Амилаза крови, ед/л	42 [34;54]	40 [32;52]	p ¹ =0,372
Гемоглобин, г/л	121 [107;127]	123 [110;132]	p ¹ =0,547
Глюкоза, ммоль/л	5 [4;6]	5 [4,49;5,96]	p ¹ =0,767
Морфологические показатели			
Протоковая аденокарцинома, n (%)	45(100%)	45(100%)	p ² =1,000

Сокращения: АСТ - аспаратаминотрансфераза; АЛТ - аланинаминотрансфераза; ИМТ - индекс массы тела; СКФ СКD - EPI - скорость клубочковой фильтрации по шкале СКD – EPI; T2 - T4 - стадии ЗНО согласно международной классификации опухолей 7 пересмотра; ХБС - хронический болевой синдром; ЦРШ - цифровая рейтинговая шкала; ECOG - шкала оценки физического статуса; p¹ - критерий сравнения средних Манна - Уитни, p² - уровень значимости относительных показателей (χ^2).

Влияние негенетических факторов на эффективность лечения хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы

Результаты проведенного регрессионного анализа продемонстрировали наличие статистически значимой линейной зависимости между интенсивностью ХБС и наличием желтухи в исследуемых группах (таблица 5). Нутритивная недостаточность и диспепсия продемонстрировали протективное влияние на интенсивность ХБС. Асцит и наличие синдрома «рак обусловленная слабость» не продемонстрировали статистически значимого предикторного влияния на интенсивность ХБС и были исключены из моделей прогнозирования.

Изучаемые негенетические факторы (возраст, пол, локализация РПЖ, стадия РПЖ, патогенетический вариант боли, размер РПЖ, индекс коморбидности, вид оперативного лечения, лабораторные показатели, ассоциативные клинические проявления РПЖ (желтуха, диспепсия, нутритивная недостаточность, рак -

обусловленная слабость) не продемонстрировали статистически значимого влияния на эффективность опиоидной терапии, что предопределяет необходимость изучения возможности ассоциативного влияния данных факторов с генетическими.

Таблица 5 – Коэффициенты линейной регрессии предикторного влияния нутритивной недостаточности, желтухи и диспепсического синдрома на интенсивность хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы

Показатель	Значение	p	Важность
МС, n=45			
Диспепсия (0)	0,464	0,003	0,494
Желтуха (0)	-0,332	0,03	0,263
Нутритивная недостаточность (0)	0,223	0,038	0,243
Константа	2,683	0,001	
фТТС, n=45			
Диспепсия (0)	0,029	0,009	0,021
Желтуха (0)	-0,779	0,066	0,528
Нутритивная недостаточность (0)	0,564	0,032	0,622
Константа	7,286	0,001	

Сокращения: МС - морфина сульфат; фТТС - фентанил трансдермальная терапевтическая система; 0 - отсутствие признака по бинарной классификации

Влияние генетических факторов на эффективность лечения хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы

Анализ влияния генетических факторов на дозовый режим применяемых анальгетиков продемонстрировал наличие прямой статистически значимой связи носительства гомозиготного генотипа AArS1143627 гена *IL1B* в обеих исследуемых группах и гетерозиготного генотипа AG rs7438135 гена *UGT2B7* в группе приема морфина сульфата с дозой опиоидного анальгетика (таблица 6).

Таблица 6 – Коэффициенты регрессии зависимости суточной дозы опиоидных анальгетиков от генетических факторов у пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы на шестимесячной анальгетической терапии

Показатель	Значение коэффициента β	p	Важность
Фентанил ТТС, n=45			
Константа	159,615	0,001	
<i>IL1B</i> rs1143627 AA (0)	-35,373	0,004	1,000

Значимость скорректированной модели 0,054			
Морфина сульфат, n = 45			
Константа	201,410	0,001	
<i>IL1B</i> rs1143627 AA (0)	-79,691	0,001	0,825
<i>UGT2B7</i> rs7438135 AG (0)	-36,672	0,017	0,175
Значимость скорректированной модели 0,000			

Сокращения: ТТС - трансдермальная терапевтическая система; 0 - отсутствие носительства ОНВ согласно бинарному кодированию данных.

Величина эффективной суточной дозы в группе приема морфина сульфата на шестимесячной терапии составила 230 (184-250) мг у носителей гомозиготного генотипа AA rs1143627 гена *IL1B* в сравнении с носительством гетерозиготного генотипа AG (150 (120-175) мг, p=0,002) и гетерозиготного генотипа GG (150(140-170) мг, p=0,003) соответствующего гена. Величина эффективной суточной дозы в группе приема фентанила ТТС на шестимесячной терапии составила 150 (75-175) мкг у носителей гомозиготного генотипа AA rs1143627 гена *IL1β* и статистически значимо (p=0,054) отличалась у носителей гомозиготного генотипа GG соответствующего гена (87,5 (75-200)) мкг, а также статистически значимо (p=0,002) отличалась от дозы фТТС у носителей гетерозиготного генотипа AG (75(50-150)) мкг.

Анализ зависимости прироста суточной дозы опиоидных анальгетиков через шесть месяцев анальгетической терапии продемонстрировал наличие прямой зависимости между уровнем прироста суточной дозы и носительством гомозиготного генотипа AA rs1143627 гена *IL1β* в обоих исследуемых группах, а также носительством гетерозиготного AG и гомозиготного GG генотипов rs7438135 гена *UGT2B7* в группе морфина сульфата (таблицы 7 - 8).

Таблица 7 – Коэффициенты регрессионного анализа зависимости прироста суточной дозы фТТС от генетических факторов у пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы на шестимесячной терапии, n = 45

Член модели	Коэффициент ►	знач.	Важность
Свободный член	96,154	,000	
<i>IL1B</i> rs1143627AA_transformed=0	-43,124	,000	1,000
<i>IL1B</i> rs1143627AA_transformed=1	0 ^a		1,000

Сокращения: 0 - отсутствие носительства ОНВ согласно бинарному кодированию данных; 1 - наличие носительства ОНВ согласно бинарному кодированию данных.

Количественный прирост суточной дозы на шестимесячной опиоидной терапии в группе приема морфина сульфата у пациентов - носителей гомозиготного генотипа AA rs1143627 гена *IL1β* составил $128,89 \pm 64,54$ (0 - 260) мг в сравнении с носителями генотипов AG и GG соответствующего гена ($55 \pm 42,39$ (0 - 130) ($p = 0,001$).

Таблица 8 – Коэффициенты регрессионного анализа зависимости прироста суточной дозы морфина сульфата от генетических факторов у пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы на шестимесячной терапии, $n = 45$

Член модели	Коэффициент ►	знач.	Важность
Свободный член	221,418	,000	
rs1143627AA_transformed=0	-58,582	,001	0,414
rs1143627AA_transformed=1	0 ^a		0,414
UGT2B7rs7438135AG_transformed=0	-56,418	,001	0,384
UGT2B7rs7438135AG_transformed=1	0 ^a		0,384
UGT2B7rs7438135GG_transformed=0	-73,358	,016	0,203
UGT2B7rs7438135GG_transformed=1	0 ^a		0,203

Сокращения: 0 - отсутствие носительства ОНВ согласно бинарному кодированию данных; 1 - наличие носительства ОНВ согласно бинарному кодированию данных.

В группе приема фентанила ТТС прирост дозы не различался статистически значимо между носителями гомозиготного генотипа AA rs1143627 гена *IL1β* ($101,79 \pm 30,20$ (75 – 100) мкг в сравнении с носителями генотипов AG и GG ($101,56 \pm 45,76$ (50 - 250) мкг соответствующего гена ($p=0,278$), что может объясняться дополнительным влиянием носительства гетерозиготного генотипа AG и гомозиготного GG ОНВ rs7438135 гена *UGT2B7* (по данным регрессионного анализа) в группе приема морфина сульфата и отсутствием глюкуронирования у фентанила ТТС, кодируемого *UGT2B7*.

Результаты проведенного автоматизированного линейного моделирования с анализом генетических и негенетических признаков в качестве предикторных факторов, влияющих на абсолютный прирост интенсивности ХБС на фоне шестимесячной терапии, продемонстрировали только наличие статистически значимого влияния носительства гетерозиготного генотипа GT rs2032582 гена *ABCB1* в исследуемых группах (таблица 9).

Таблица 9 – Коэффициенты регрессии зависимости абсолютного шестимесячного прироста интенсивности хронического болевого синдрома от генетических факторов у пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы, n = 90

Показатель	Значение коэффициента β	p	Важность
Фентанил ТТС, n = 45			
Константа	159,615	0,0001	
<i>IL1β</i> rs1143627 GG (0)	-1,098	0,073	0,851
<i>ABCB1</i> rs1128503AG (0)	0,561	0,590	0,074
<i>ABCB1</i> rs1128503GG (0)	-0,353	0,588	0,075
<i>ABCB1</i> rs2032582GT (0)	-1,189	0,006	0,575
СКФ	-0,010	0,281	0,095
Значимость скорректированной модели 0,0001			
Морфина сульфат, n = 45			
Константа	3,320	0,001	
<i>ABCB1</i> rs1045642AG (1)	0,680	0,082	1,000
<i>ABCB1</i> rs2032582GT (0)	-0,925	0,011	0,570
Коморбидность (0)	-0,998	0,078	0,425
Значимость скорректированной модели 0,002			

Таким образом, показано наличие влияния носительства гомозиготного генотипа AA rs1143627 гена *IL1 β* в обеих исследуемых группах и гетерозиготного генотипа AG rs7438135 гена *UGT2B7* в группе приема морфина сульфата на дозу опиоидных анальгетиков, а также на абсолютный шестимесячный прирост дозы опиоидов с включением ОНВ rs7438135 AG и GG гена *UGT2B7* в группе морфина сульфата. Влияние на абсолютный шестимесячный прирост (уменьшение) интенсивности ХБС продемонстрировано в обеих исследуемых группах только в виде влияния генетических (rs 2032582 GT гена *ABCB1*) факторов.

Анализ нежелательных реакций опиоидных анальгетиков

Лидирующими НР стали гастроинтестинальные (констипация, сухость во рту в группе морфина сульфата - 54,55% и нейротоксические (седация, слабость, головокружение, дезориентация в группе фентанила ТТС - 51,16%).

Степень достоверности взаимосвязи «НР - опиоидный анальгетик» по шкале Наранжо определена как «вероятная» и составила $5,56 \pm 0,94$ баллов в группе приема

МС и $5,51 \pm 1,16$ баллов в группе приема фТТС с отсутствием статистической значимости ($p=0,986$). Выявленные НР на опиоидные анальгетики относились в 80,45% случаев к типу А (70 человек), в 19,55% (17 человек) - к сочетанному варианту НР типа А и С (фармакорезистентность). Доля мужчин и женщин с зарегистрированными НР составила 46,7 % (21 человек) и 53,3 % (24 человека) соответственно, ($\chi^2 = 0,40$; $p = 0,527$) в группе приема морфина сульфата и в группе приема фентанила ТТС 42,23% (19 человек) и 57,8% (26 человек) соответственно ($\chi^2 = 3,37$, $p = 0,066$). Полученные нами результаты совпадают с данными российских и зарубежных исследований, подчеркивая еще раз высокий процент развития опиоид - ассоциированных НР (96,7%) с отсутствием гендерных различий, зарегистрированных у 87 участников исследования.

Прогнозирование опиоид-ассоциированных нежелательных реакций

Гастроинтестинальные нежелательные реакции

Анализ площади под кривой полученных генетических факторов прогноза НР продемонстрировал очень хорошее качество модели для носительства ОНВ rs2032582 GT, хорошее - для rs1045642 AG гена *ABCB1* ($p < 0,05$; 95% ДИ $> 0,5$), а также высокую чувствительность, специфичность и точность. Негенетические факторы (АСТ, общий билирубин) в построенных моделях не являлись статистически значимыми, что не позволяет их применять на практике (таблица 10).

Таблица 10 – Показатели ROC-анализа риска развития опиоид-ассоциированной гастроинтестинальной токсичности в зависимости от генетических и негенетических факторов у пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы в группе приема морфина сульфата, $n = 45$

Показатель	AUC	Асимптоматическая значимость	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
<i>ABCB1</i> rs2032582GT (1)	0,902	0,001	0,795	1,009
<i>ABCB1</i> rs1045642 AG (1)	0,753	0,001	0,604	0,902
АСТ 0	0,535	0,696	0,358	0,713
Общий билирубин 0	0,546	0,606	0,372	0,719

Показатель	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)	Точность (Accuracy)	Точка отсечения (Cut off)
<i>ABCB1</i> rs2032582GT(1)	0,962	0,842	0,893	0,5
<i>ABCB1</i> rs1045642 AG (1)	0,769	0,737	0,800	0,5
ACT0	0,769	0,421	0,645	19,5ЕД
Общий билирубин 0	0,731	0,421	0,633	16,5 мкмоль/л

Сокращения: AUC - площадь под кривой.

Построенная ROC-кривая зависимости риска развития морфин-ассоциированной гастроинтестинальной токсичности от генетических факторов демонстрирует очень хорошее (GT rs2032582 *ABCB1*) и хорошее (AG rs1045642 *ABCB1*) качество построенной модели прогнозирования (рисунок 3).

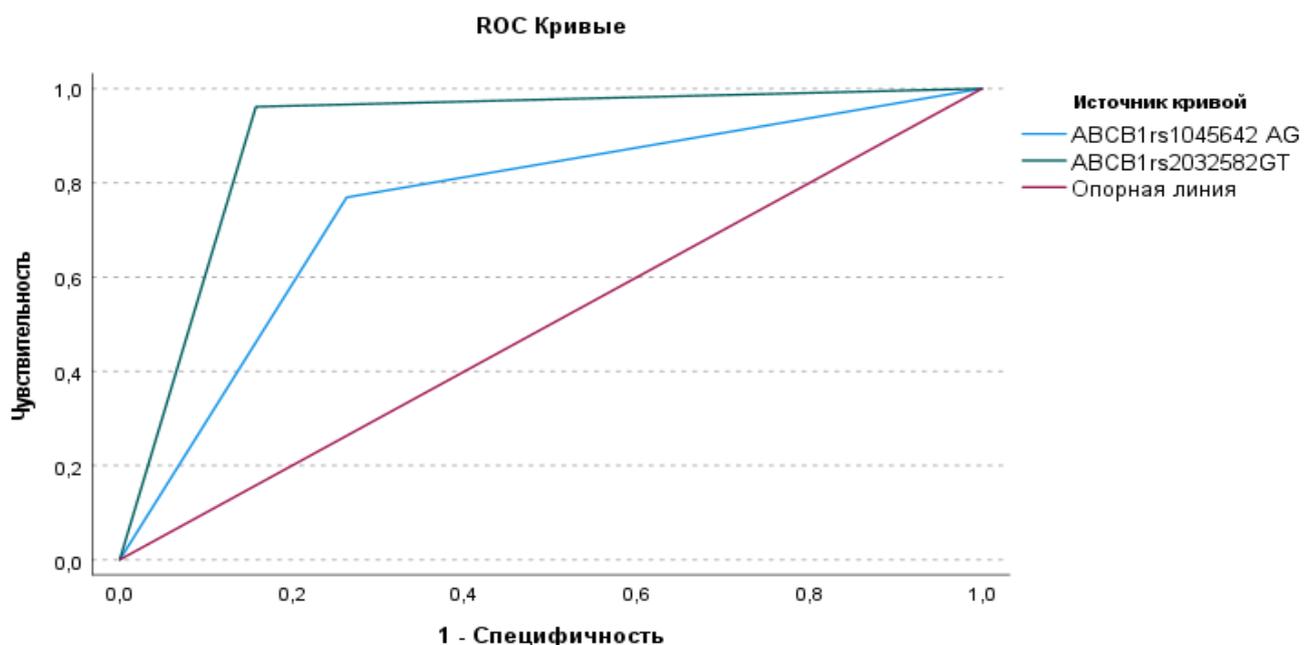


Рисунок 3 – ROC-кривая прогнозирования риска развития опиоид - индуцированных гастроинтестинальных нежелательных реакций в группе приема морфина сульфата в зависимости от генетических факторов у пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы, n = 45

Построенные модели с тремя факторами прогноза для реализации нейротоксических НР на фоне опиоидной терапии демонстрировали хорошее качество (таблица 11).

Таблица 11 - Показатели ROC - анализа риска развития опиоид - ассоциированной нейротоксичности в зависимости от генетических и негенетических факторов у пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы в группе приема фентанила ТТС, n = 45

Показатель	AUC	Асимптотическая значимость	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
<i>ABCB1</i> rs1045642 GG	0,673	0,037	0,510	0,835
Общий билирубин 0	0,788	0,001	0,651	0,952
АСТ 0	0,696	0,013	0,541	0,852
Показатель	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)	Точность (Accuracy)	Точка отсечения (Cut off)
<i>ABCB1</i> rs1045642 GG	0,429	0,917	0,818	0,5
Общий билирубин 0	0,476	100	100	16,5 мколь/л
АСТ 0	0,857	0,500	0,600	19,5ЕД

Сокращения: АСТ - аспаратаминотрансфераза; AUC - площадь под ROC кривой.

Все определенные факторы прогноза нейротоксичности продемонстрировали хорошее качество построенных моделей по уровню AUC (рисунок 4).

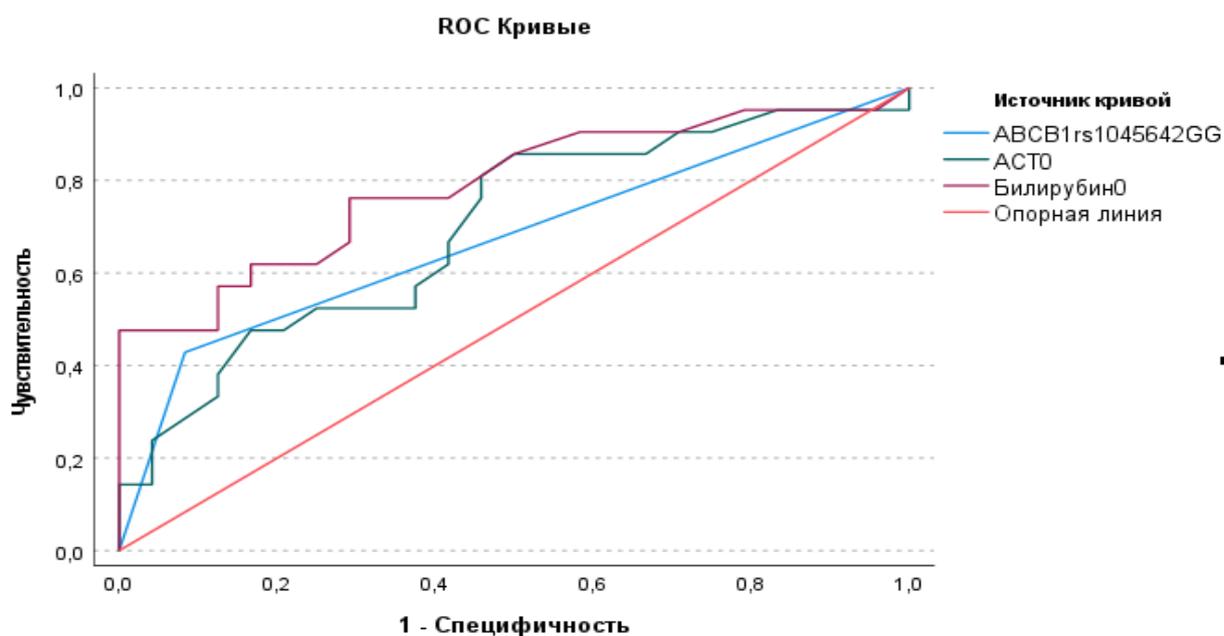


Рисунок 4 – ROC-кривая прогнозирования риска развития опиоид - индуцированной нейротоксичности в группе приема фентанила ТТС в зависимости от генетических и

негенетических факторов у пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы, n = 45

Построенные модели прогнозирования фармакорезистентности в исследуемых группах оказались практически не приемлемыми из-за низкого качества.

Анализ качества построенных моделей прогнозирования других НР (уротелиальных, дерматологических) по площади ROC кривой продемонстрировал практическое значение только одного генетического фактора, что может объясняться небольшим количеством пациентов с данными НР (рисунок 5).

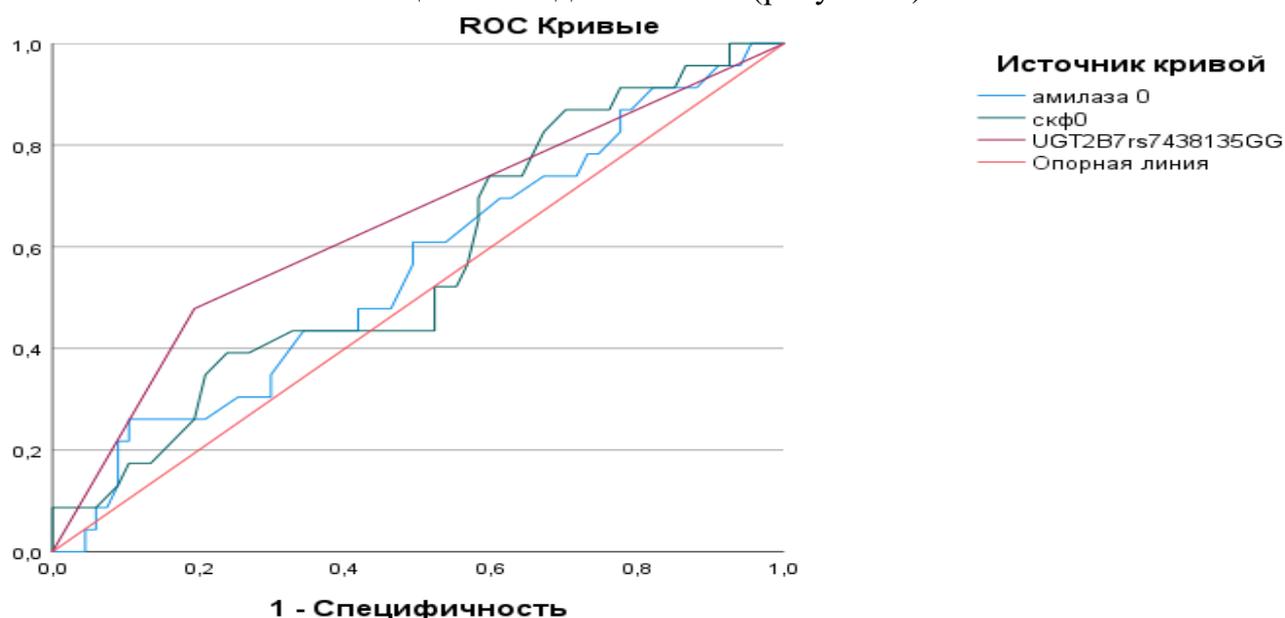


Рисунок 5 – ROC-кривая прогнозирования риска развития уротелиальных и дерматологических опиоид-индуцированных нежелательных реакций в исследуемых группах в зависимости от генетических и негенетических факторов у пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы, n = 45

Таким образом, основными факторами реализации гастроинтестинальных НР определена ассоциация носительства AG rs1045642 и GT rs2032582 гена *ABCB1*; нейротоксических НР - ассоциация носительства GG rs1045642 гена *ABCB1* с АСТ 0, общим билирубином 0. Для развития фармакорезистентности не определены факторы прогноза. Носительство GG rs7438135 гена *UGT2B7* определено фактором прогноза для реализации других НР (уротелиальных, дерматологических).

Алгоритм персонализированного выбора опиоидных анальгетиков у пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы

Началом работы по алгоритму (рисунки 6-8) является установление диагноза РПЖ с его обязательной гистологической верификацией на первичном приеме врача - онколога.

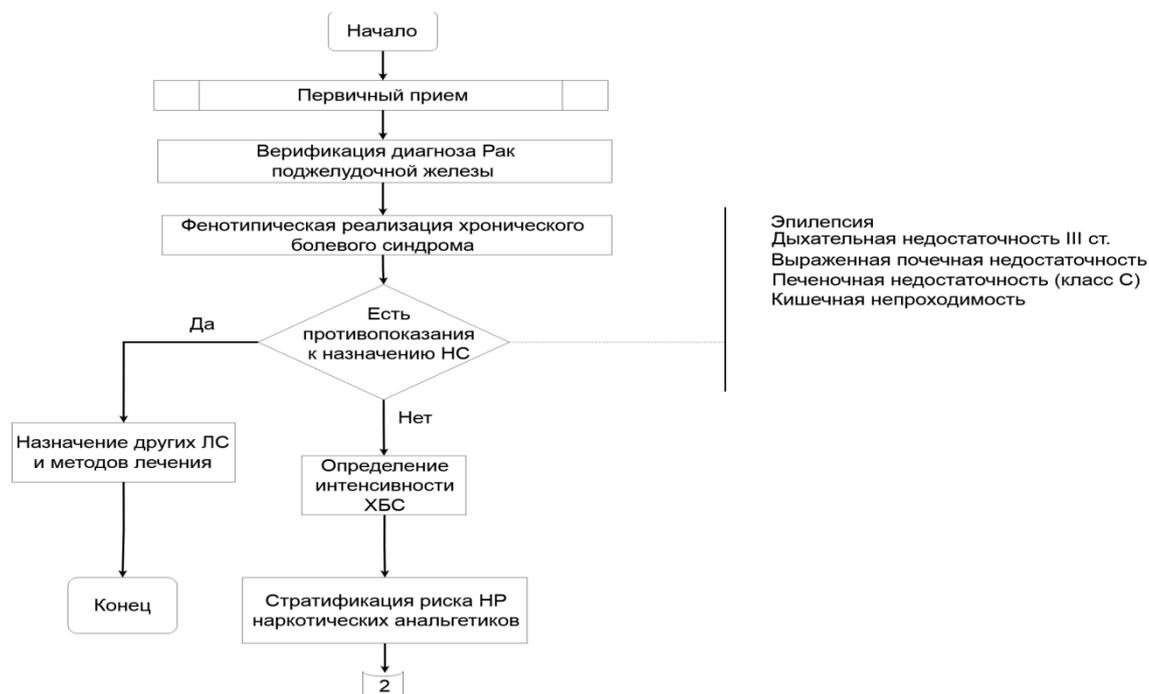


Рисунок 6 – Алгоритм персонализированного назначения опиоидных анальгетиков (начало процесса)

Перед стартовым определением показаний для назначения опиоидных анальгетиков необходимо исключить у пациентов: дыхательную недостаточность 3 степени, эпилепсию, тяжелую почечную недостаточность (СКФ менее 15 мл/мин), печеночную недостаточность (класс С по Чайльд-Пью), гиперчувствительность, одновременное применение только сильных ингибиторов и индьюсеров метаболизма опиоидных анальгетиков.

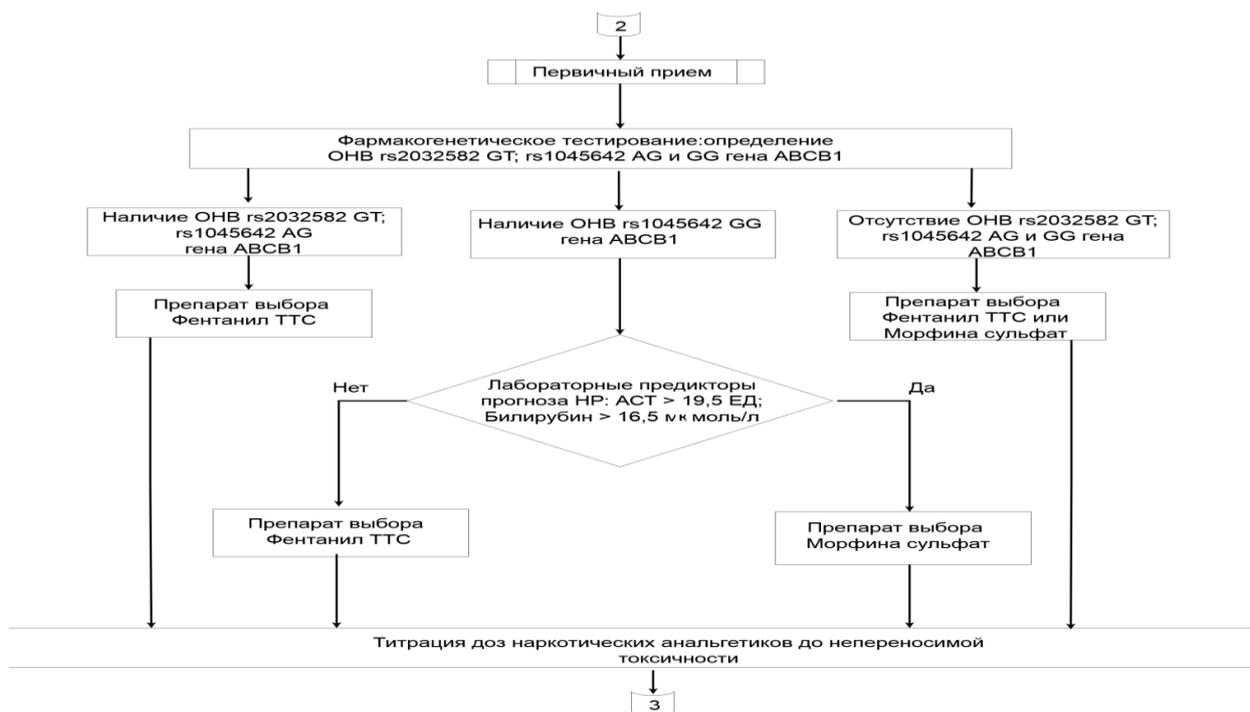


Рисунок 7 – Алгоритм персонализированного назначения опиоидных анальгетиков (продолжение процесса)

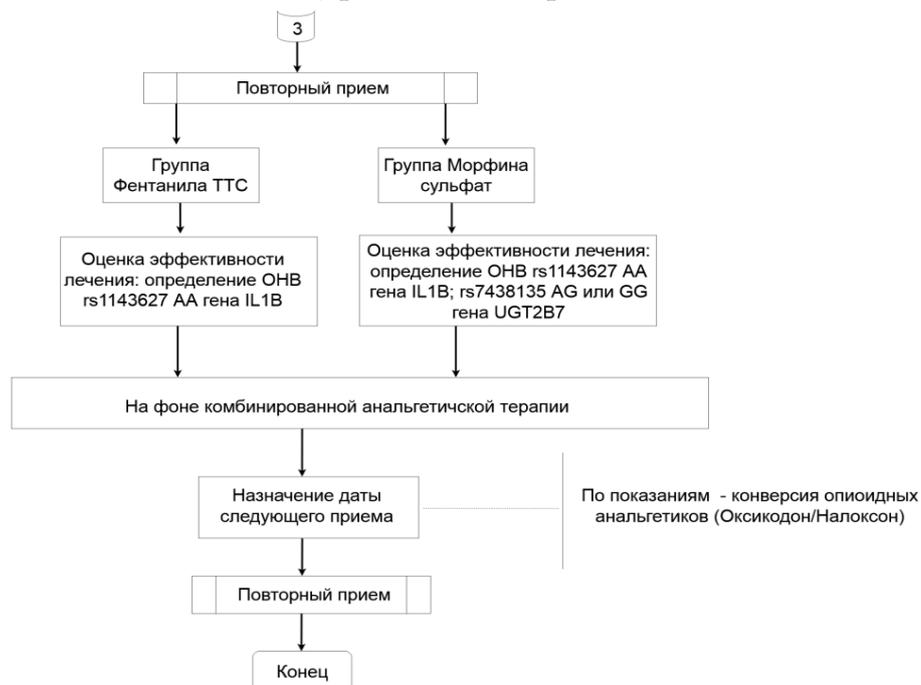


Рисунок 8 – Алгоритм персонализированного назначения опиоидных анальгетиков (продолжение процесса)

Для обеспечения безопасности опиоидной терапии пациентов с ХБС стратифицируют по совокупности генетических и негенетических (клинических и лабораторных) предикторных факторов развития НР. В качестве предикторных факторов врачом - клиническим фармакологом рекомендуется определять следующие

ОНВ: GT rs2032582; AG rs1045642; GG rs1045642 гена *ABCB1*; АСТ; общий билирубин.

Носители ОНВ GT rs2032582; AG rs1045642 гена *ABCB1* угрожаемы по развитию гастроинтестинальных осложнений; им рекомендуется стартовое назначение фентанила ТТС согласно клиническим рекомендациям и интенсивности ХБС (альтернатива – оксикодон / налоксон). Носители ОНВ GG rs1045642 гена *ABCB1* в сочетании с уровнем общего билирубина более 16,5 мкмоль/л и АСТ более 19,5 ЕД угрожаемы по развитию нейротоксических осложнений; им рекомендуется стартовое назначение морфина сульфата согласно клиническим рекомендациям и интенсивности ХБС (альтернатива - оксикодон / налоксон). Пациенты, не несущие ОНВ GT rs2032582; AG и GG rs1045642 гена *ABCB1*, могут обезболиваться или морфином сульфатом или фентанилом ТТС.

Таким образом, априорный выбор опиоидного анальгетика будет зависеть от установленного риска реализации определенной НР. При анализе стартового выбора опиоидного ЛС большое значение необходимо уделять возможному влиянию на качество жизни и комплаенсу терапии опиоидами.

Оценка эффективности опиоидной терапии

Пациенты - носители AA rs1143627 гена *IL1β* и/или AG или GG rs7438135 гена *UGT2B7* (для морфина сульфата) угрожаемы по снижению эффективности опиоидной терапии.

Рекомендовано: После определения стартовой чувствительности к опиоидам у опиоиднаивных пациентов (25 мкг/час фТТС или 30 мг морфина сульфата) титровать дозу согласно периода полувыведения до достижения суточной дозы 162,5 мкг по фентанилу ТТС и 150 мг по морфину сульфату.

Пациентам - носителям GT rs2032582 гена *ABCB1*: проводить терапию обычными дозами опиоидов согласно ступени анальгетической лестницы.

Использование предложенного алгоритма позволит врачам общей практики, онкологам, врачам паллиативной медицины, клиническим фармакологам при выборе опиоидного анальгетика учитывать индивидуальный клинико-лабораторно-генетический профиль для повышения безопасности терапии.

ВЫВОДЫ

1. Частота формирования ХБС у пациентов Красноярского края с РПЖ составляет 89,7% с преимущественной фенотипической реализацией в группе больных 71,81±12,62 лет с ТЗ с отсутствием статистически значимых гендерных различий

($p=0,645$). Ведущим патогенетическим вариантом ХБС у пациентов с РПЖ является смешанный (63,9%). В структуре ХБС у пациентов с РПЖ по степени интенсивности лидирует сильный болевой синдром (75,6%).

2. Частота носительства генотипов и аллелей изучаемых генов - кандидатов у больных с ХБС на фоне РПЖ соответствовали среднепопуляционным. Все пациенты были медленными метаболизаторами - носителями гомозиготного генотипа GG rs35599367 гена *CYP3A4*.
3. Продемонстрировано статистически значимое влияние носительства GT ОНВ rs2032582 гена *ABCB1* на повышение эффективности опиоидной терапии; AA rs1143627 гена *IL1 β* в исследуемых группах, AG и GG rs7438135 *UGT2B7* (в группе морфина сульфата) - на дозовый режим опиоидных анальгетиков у пациентов с ХБС на фоне РПЖ.
4. Не получено достоверных данных, демонстрирующих влияние негенетических факторов (возраст, пол, ИМТ, локализация РПЖ, стадия РПЖ, коморбидность, патогенетический вариант боли, лабораторные показатели, ассоциативные клинические проявления РПЖ) на эффективность опиоидной терапии.
5. Не найдено универсальных генетических и негенетических факторов, влияющих на безопасность опиоидной терапии у пациентов с ХБС на фоне РПЖ, но при использовании моделей вероятностного прогнозирования выделены ведущие факторы риска наиболее частых опиоид-ассоциированных нежелательных реакций.
6. Ведущими ассоциативными факторами прогноза для вероятности развития гастроинтестинальных морфин-ассоциированных НР является ассоциация носительства генетических факторов (GT rs2032582, AG rs1045642 гена *ABCB1*). Ведущими ассоциативными факторами прогноза для вероятности развития нейротоксических фентанил-ассоциированных НР является носительство *ABCB1* rs1045642 GG в сочетании с уровнем общего билирубина ($>16,5$ мкмоль/л), АСТ ($>19,5$ ЕД). Ведущим генетическим фактором прогноза вероятности развития дерматологических и уротелиальных НР в группе приема морфина сульфата является носительство GG rs7438135 гена *UGT2B7*. Персонализированных факторов риска в моделях прогнозирования фармакорезистентности в группе приема морфина сульфата и фентанила ТТС не выявлено.
7. Показано значение клинико-генетического моделирования для проведения персонализированного выбора опиоидной терапии пациентам с ХБС на фоне РПЖ на основании значимых ранговых факторов прогноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам терапевтам, врачам паллиативной медицины, онкологам, клиническим фармакологам при стартовом выборе опиоидного анальгетика для терапии ХБС у пациентов с РПЖ следует проводить клинико-генетическое обследование с целью стратификации риска реализации опиоид-ассоциированных нежелательных реакций.
2. Пациенты с ХБС на фоне РПЖ с целью обеспечения риск -ориентированного подхода должны подвергаться фармакогенетическому исследованию на предмет носительства ОНВ GT rs2032582 и AG rs1045642 гена *ABCB1* (прогностических критериев гастроинтестинальной безопасности опиоидной терапии); ОНВ GG rs1045642 гена *ABCB1* (прогностического критерия нейротоксической безопасности опиоидной терапии) в сочетании с определением АСТ, общего билирубина.
3. У пациентов с ХБС на фоне РПЖ, имеющих факторы риска реализации гастроинтестинальных нежелательных реакций, осуществлять стартовый дифференцированный выбор опиоидной терапии фентанилом ТТС; у пациентов ХБС на фоне РПЖ, имеющих факторы риска реализации нейротоксических нежелательных реакций - морфином сульфатом.
4. Рекомендуется проведение фармакогенетического тестирования для выявления носительства ОНВ AA rs1143627 гена *IL1 β* , а также AG и GG rs7438135 гена *UGT2B7* (для морфина сульфата) для прогнозирования анальгетического эффекта опиоидной терапии у пациентов с ХБС на фоне РПЖ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ - аспаргатаминотрансфераза
ВАК - Высшая Аттестационная Комиссия
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
ДПО – дополнительное профессиональное образование
ЗНО - злокачественное новообразование
ИГМА – Иркутская государственная медицинская академия
ИМТ - индекс массы тела
МАО - моноамин оксидаза
МС - морфина сульфат
ОНВ - однонуклеотидный вариант
НИОКТР - Научно - исследовательские, опытно - конструкторские и технологические работы
НР - нежелательная реакция
ПО - последипломное образование
ПЦР РВ - полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
РПЖ - рак поджелудочной железы
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
фТТС - фентанил трансдермальная терапевтическая система
ФУВ - факультет усовершенствования врачей
ХБС - хронический болевой синдром
ЦРШ - цифровая рейтинговая шкала
ЭВМ - электронно - вычислительная машина
ABCBI-ген, кодирующий Р – гликопротеин
AUC - площадь под ROC - кривой
СКД - EPI - формула для расчета скорости клубочковой фильтрации
CYP3A4/5 - ген, кодирующий изоформы 3A4/5 цитохрома P450
ECOG - шкала оценки физического статуса
IARC - Международное агенство по изучению рака
IBM SPSS - производитель и поставщик аппаратного и программного обеспечения (США)
IL1B - ген, кодирующий интерлейкин 1В
LOC541472 - ген, кодирующий интерлейкин 6
PTGS2 - ген, кодирующий фермент циклооксигеназу 2
ROC – метод бинарной оценки качества моделей

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в базах международного цитирования (Scopus, Web of Science)

1. Боброва, О.П. Генетический полиморфизм цитокинов как предиктор фенотипической реализации хронического болевого синдрома в онкологии / О.П. Боброва, Н.А. Шнайдер, М. М. Петрова, С.К. Зырянов, Д.А. Сычев // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 87 – 94. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-87-94.
2. Боброва, О.П. Клинико-фармакологические особенности лекарственных взаимодействий опиоидов у пациентов с хроническим болевым синдромом в практической онкологии / О.П.Боброва, Н.А. Шнайдер, С.К. Зырянов, Ю.А. Дыхно, М.М. Петрова, Р.Ф. Насырова // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 114 – 122. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-114-122.
3. Боброва, О.П. Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты персонализированной анальгетической терапии фентанилом ТТС в онкологии / О.П. Боброва, Ю.А. Дыхно, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, С.К. Зырянов // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 94 – 100. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-94-100.
4. Зуков, Р.А. Эффективность и безопасность лекарственных форм морфина гидрохлорида у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом / Р.А. Зуков, О.П. Боброва, Г.Н. Гильдеева, Д.В. Бутузова, Е.А. Ершова // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 27 – 33. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-27-33.
5. Bobrova, O.P. Genetic polymorphism of cytokines as a predictor of phenotypic development of chronic pain syndrome in cancer patients / O.P. Bobrova, N.A. Shnayder, M.M. Petrova, O.A. Gavriilyuk // International Journal of Business and Management. – 2017. – Vol. 4, № 7. – P. 277 – 281. DOI: 10.21103/Article7(4)_RA1.
6. Bobrova, O.P. Chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer: individual therapy and its pathogenetic background / O.P. Bobrova, N.A. Shnayder, Y.A. Dychno, S.K. Zyryanov, M.M. Petrova // Russian Open Medical Journal. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. e0205. DOI: 10.15275/rusomj.2019.0205.
7. Bobrova, O.P. Personalized calculator for prediction of opioid-associated pharmacoresistance in patients with pancreas cancer / O. Bobrova, S. Zyryanov, N. Shnayder, M. Petrova // Archiv Euromedica. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 20 – 22. DOI: 10.35630/2199-885x/2020/10/4.3.

8. Bobrova, O.P. Personalized choice of opioid therapy in a patient with chronic pain syndrome on the background of pancreas cancer: clinical case report / O. Bobrova, S. Zyryanov, N. Shnayder, M. Petrova // Archiv Euromedica. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 83 – 85. DOI: 10.35630/2199-885x/2020/10/4.19.
9. Bobrova, O.P. Predicting opioid therapy safety in pancreatic cancer patients / O.P. Bobrova, S.K. Zyryanov, N.A. Shnayder, M.M. Petrova. // Russian Open Medical Journal. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. e0417. DOI: 10.15275/rusomj.2020.0417.
10. Bobrova, O.P. Prospects for the Personalized Multimodal Therapy Approach to Pain Management via Action on NO and NOS / N.A. Shnayder, M.M. Petrova, T.E. Popova, T.K. Davidova, O.P. Bobrova, V.V. Trefilova, P.S. Goncharova, O.V. Balberova, K.V. Petrov, O.A. Gavrilyuk, I.A. Soloveva, G.V. Medvedev, R.F. Nasyrova // Molecules. – 2021. - Vol. 26, № 9. – P. 2431. DOI: 10.3390/molecules26092431.

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК России

1. Боброва, О.П. Анализ обезболивающей терапии льготополучателей по профилю «Онкология» в Красноярском крае / О.П. Боброва, Р.А. Зуков, А.А. Модестов, В.В. Ирбеткина // Российский журнал боли. – 2015. – Т. 44, № 1. – С. 99.
2. Боброва, О.П. Ассоциация полиморфизма гена опиоидных рецепторов *OPRM1* с фенотипическим разнообразием хронического болевого синдрома онкологического генеза / О.П. Боброва, Н.А. Шнайдер, С.К. Зырянов, А.А. Модестов // Медицинская генетика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 3 – 8.
3. Боброва, О.П. Влияние полиморфизма генов биотрансформации опиоидных анальгетиков на восприимчивость и безопасность фармакотерапии / О.П. Боброва, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, С.К. Зырянов, А.А. Модестов. // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 62, № 6. – С. 468 – 473. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-6-468-473.
4. Боброва, О.П. Влияние полиморфизма генов *OPRM1*, *ABCBI*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* на вариабельность хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы / О.П. Боброва, Н.А. Шнайдер, С.К. Зырянов, Д.В. Дмитренко, С.Н. Зобова, Р.А. Зуков // Качественная клиническая практика. - 2019. - № 3. - С. 53–59. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10083.
5. Боброва, О.П. Значение фармако-генетических маркеров для клинического применения морфина в онкологии / О.П. Боброва, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, С.К. Зырянов // Российский журнал боли. – 2018. – № 3-4. – С. 95 – 103.

6. Боброва, О.П. Клинико-эпидемиологические особенности хронического болевого синдрома у пациентов онкологического профиля / О.П. Боброва, А.А. Модестов, М.М. Петрова // Земский врач. – 2014. – Т. 24, № 3-4. – С. 17 – 20.
7. Боброва, О.П. Опиоид-индуцированная гипералгезия у пациентов с хроническим болевым синдромом онкологического генеза / О.П.Боброва, Н.А. Шнайдер, Ю.А.Дыхно, М.М.Петрова // Российский онкологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 107 – 112.
8. Боброва, О.П. Персонализированное моделирование опиоид-ассоциированной констипации у пациентов с раком поджелудочной железы / О.П. Боброва, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, Ю.А. Дыхно, С.К. Зырянов, А.В. Бобров, Р.Ф. Насырова, Л.В. Липинский, А.С. Полякова, О.Д. Мельникова // Российский журнал боли. – 2020. – Т. 18, № 4. –С. 31 – 39. DOI: 10.17116/pain20201804131.
9. Боброва, О.П. Фармакоэпидемиологические особенности лекарственной терапии хронического болевого синдрома, ассоциированного со злокачественными новообразованиями / О.П. Боброва, М.М. Петрова, А.А. Модестов // Российский журнал боли. – 2014. – № 3-4. – С. 25 – 28.
10. Боброва, О.П. Эффективность и безопасность опиоидной терапии хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы: клинико-патогенетические особенности / О.П. Боброва, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, Д.В. Дмитренко, С.К. Зырянов, С.Н.Зобова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 1, №10.–С.45 – 51. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-45-51.
11. Петрова, М.М. Диагностика нейропатической боли: шкалы и вопросники / М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, Е.А. Пронина, О.П. Боброва // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 3. – С. 61 – 69. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-61-69.
12. Петрова, М.М. Роль мутаций потенциалзависимых натриевых каналов в патогенезе нейропатической боли / М.М. Петрова, Е.А. Пронина, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, М.В. Строганова, О.П. Боброва // Медицинская генетика. – 2017. – № 1. – С. 3 – 10.

Другие статьи и материалы конференций

1. Боброва, О.П. Ассоциация носительства однонуклеотидного варианта rs1799971 гена *OPRM1* с эффективностью противоболевой терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы / О.П. Боброва, С.Н. Зобова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Я.С. Югено //

- Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2019. – № 2. – С. 8 – 8. DOI: 10.24411/2588–0527-2019-10043.
2. Боброва, О.П. Значение полиморфизма гена *MDR1* для индивидуализации анальгетической терапии в онкологии / О.П. Боброва, Н.А. Шнайдер, Д.А. Сычев, М.М. Петрова // Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2017. – № 1. – С. 25–29.
 3. Боброва, О.П. Молекулярная диагностика полиморфизма генов биотрансформации опиоидных анальгетиков и ее роль в изучении модификационной изменчивости обезболивания в клинической онкологии / О.П. Боброва, Н.А. Шнайдер, С.К. Зырянов // Молекулярная диагностика 2017: сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2017. – Т. 1. – С. 519–520.
 4. Боброва, О.П. Реальная практика отпуска анальгетических лекарственных средств пациентам онкологического профиля в Красноярском крае / О.П. Боброва, А.А. Модестов, В.В. Ирбеткина // Современные медицинские технологии в диагностике и лечении онкологических заболеваний: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. - Красноярск, 2015. - С. 15–18.
 5. Боброва, О.П. Региональные аспекты хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы / О.П. Боброва, Н.А. Шнайдер, Ю.А. Дыхно, М.М. Петрова, С.К. Зырянов // Современные достижения онкологии в клинической практике: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Красноярск, 2018. – С. 24 – 27.
 6. Боброва, О. П. Роль полиморфизма гена *OPRM1* в развитии хронического болевого синдрома и ответе на опиоидные анальгетики / О.П. Боброва, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, Ю.А. Дыхно // Боткинские чтения: сборник тезисов Всероссийского конгресса. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 48 – 49.
 7. Боброва, О.П. Фармакогеномика в онкологии: стратегии и проблемы менеджмента хронического болевого синдрома: монография / О.П. Боброва, Н.А. Шнайдер, Ю.А. Дыхно, М. М. Петрова, С.К. Зырянов, И.П.Артюхов, Е.Н. Бочанова, Р.Ф. Насырова, Д.В. Дмитренко // Новосибирск: Наука. – 2019. – 200 с.
 8. Боброва, О.П. Хронический болевой синдром в онкологии: диагностика и лечение: учебное пособие / О.П. Боброва, Р.А. Зуков, А.А. Модестов, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, Е.А. Пронина // Красноярск: Версо. – 2017. – 128 с.

9. Пронина, Н.А. Шкалы и вопросники для оценки нейропатической боли: учебное пособие / Е.А. Пронина, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, О.П. Боброва // Красноярск: Версо. – 2018. – 83 с.

Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ

1. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ 2020666234 Российская Федерация. Программа для прогнозирования безопасности опиоидной терапии с помощью эволюционного алгоритма для автоматизированного формирования моделей поддержки принятия решений / О.П. Боброва, А.С. Полякова, С.К. Зырянов, М.М. Петрова, Л.В. Липинский, О.Д. Мельникова, С.А. Евсеева, Н.А. Шнайдер; правообладатель: ФГБОУ ВО СибГУ им. М.Ф. Решетнева. – № 2020662823; заявл. 22.10.2020; опубл. 07.12.2020.
2. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ 2020667245 Российская Федерация. Программа для прогнозирования безопасности опиоидной терапии с помощью алгоритма формирования оценки значимости клинко-патогенетических факторов / О.П. Боброва, А.С. Полякова, Н.А. Шнайдер, С.К. Зырянов, М.М. Петрова, Л.В. Липинский, О.Д. Мельникова, А.М. Попов; правообладатель: ФГБОУ ВО СибГУ им. М.Ф. Решетнева. – № 2020662792; заявл. 22.10.2020; опубл. 22.12.2020.

Боброва Ольга Петровна (Российская Федерация)

Персонализированный подход к фармакотерапии хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы

В диссертации научно - обоснован алгоритм персонализированного выбора опиоидных анальгетиков у пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы с учетом генетических и негенетических факторов. Показано влияние носительства GT ОНВ rs2032582 гена *ABCB1*, AA rs1143627 гена *IL1β* в группе морфина сульфата и фентанила ТТС; AG и GG rs7438135 гена *UGT2B7* в группе приема морфина сульфата и отсутствие влияния негенетических факторов на эффективность опиоидной терапии в исследуемых группах. Ассоциация носительства генетических факторов (GT rs2032582, AG rs1045642 гена *ABCB1*) влияет на безопасность опиоидной терапии в части реализации гастроинтестинальной токсичности, носительство GG rs1045642 гена *ABCB1* в сочетании с уровнем общего билирубина (>16,5 мкмоль/л) и АСТ (>19,5ЕД) - в части реализации нейротоксичности у пациентов с хроническим болевым синдромом на фоне рака поджелудочной железы. Персонализированный выбор опиоидной терапии предопределяет повышение ее эффективности и безопасности.

Bobrova Olga Petrovna (Russian Federation)

A personalized approach to the pharmacotherapy of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer

In the dissertation, the algorithm for the personalized choice of opioid analgesics in patients with chronic pain syndrome associated with pancreatic cancer is scientifically substantiated, taking into account genetic and nongenetic factors. The effect of carriage of GT SNV rs2032582 of *ABCB1* gene, AA rs1143627 of *IL1β* gene in the group of morphine sulfate and fentanyl TTC is shown; AG and GG rs7438135 of the *UGT2B7* gene in the morphine sulfate group and the absence of the influence of nongenetic factors on the effectiveness of opioid therapy in the study groups. The association of the carriage of genetic factors (GT rs2032582, AG rs1045642 of the *ABCB1* gene) affects the safety of opioid therapy in terms of the implementation of gastrointestinal toxicity, the carriage of GG rs1045642 of the *ABCB1* gene in combination with the level of total bilirubin (> 16.5 μmol / L) and AST (>19,5ED) in terms of the implementation of neurotoxicity in patients with chronic pain syndrome associated with pancreatic cancer. Personalized choice of opioid therapy predetermines an increase in its effectiveness and safety.