

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-136-145>

Прогнозирование фентанил-ассоциированной нейротоксичности у больных с раком поджелудочной железы с помощью клинико-генетической модели

Боброва О. П.^{1,2}, Шнайдер Н. А.^{1,3}, Петрова М. М.¹, Зобова С. Н.¹, Дыхно Ю. А.^{1,2}, Зырянов С. К.⁴,

Бобров А. В.⁵, Насырова Р. Ф.³, Липинский Л. В.³, Полякова А. С.⁵, Мельникова О. Д.⁵

¹ ФГБОУ ВО «Крас ГМУ им. проф. В. Ф. Войно — Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, 660022, Россия

² КГБУЗ «КККОД им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск, 660133, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, 192019, Россия

⁴ РУДН, г. Москва, 117198, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М. Ф. Решетнева», г. Красноярск, 660037, Россия

Для цитирования: Боброва О. П., Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Зобова С. Н., Дыхно Ю. А., Зырянов С. К., Бобров А. В., Насырова Р. Ф., Липинский Л. В., Полякова А. С., Мельникова О. Д. Прогнозирование фентанил-ассоциированной нейротоксичности у больных с раком поджелудочной железы с помощью клинико-генетической модели. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;187(3): 136–145. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-136-145

✉ Для переписки:

Боброва Ольга Петровна
bop_351971@mail.ru

Боброва Ольга Петровна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО; врач-клинический фармаколог

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник

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

Зобова Светлана Николаевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории медицинской генетики

Дыхно Юрий Александрович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зырянов Сергей Кенсариневич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии; заместитель главного врача по терапии

Бобров Андрей Валерьевич, бакалавр по направлению информационная безопасность

Насырова Регина Фаритовна, д.м.н., руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, главный научный сотрудник

Липинский Леонид Витальевич, кандидат технических наук, доцент кафедры системного анализа и исследования операций

Полякова Анастасия Сергеевна, аспирант кафедры «Системный анализ и исследование операций»

Мельникова Ольга Денисовна, бакалавр направления Системный анализ и управление

Резюме

Цель. Разработать модель реализации опиоид — ассоциированной нейротоксичности у пациентов с раком поджелудочной железы на основе анализа взаимосвязи клинико — генетических факторов.

Материалы и методы. У 45 пациентов с раком поджелудочной железы, получающих трансдермальную форму фентанила, изучено 54 клинико — генетических фактора прогноза реализации опиоид-ассоциированной нейротоксичности,

Результаты. Разработана клинико — генетическая модель реализации опиоид — ассоциированной нейротоксичности у пациентов с РПЖ на примере трансдермальной формы фентанила.

Заключение. Клинико — генетическая модель прогнозирования риска развития опиоид — ассоциированной нейротоксичности у пациентов с РПЖ важна с позиции персонализированной медицины.

Ключевые слова: фентанил ТТС, нейротоксичность, седация, фармакогенетика, моделирование, опиоиды, рак поджелудочной железы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-136-145>

Predicting of fentanyl-associated neurotoxicity in pancreatic cancer with clinal, genetic model

O. P. Bobrova^{1,2}, N. A. Shnayder³, M. M. Petrova¹, S. N. Zobova¹, Yu. A. Dykhno^{1,2}, S. K. Zyryanov⁴, A. V. Bobrov⁵, R. F. Nasyrova³, L. V. Lipinskiy⁵, A. S. Polyakova⁵, O. D. Melnikova⁵

¹ Prof. V. F. Voyno — Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, P. Zeleznyaka Str., 660022, Krasnoyarsk, Russia

² Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A. I. Kryzhanovskiy, 16, 1st Smolenskaya Str., 660133, Krasnoyarsk, Russia

³ V. M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Bekhtereva Str., 192019, St. Petersburg, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklouho — Maclay Str., 117198, Moscow, Russia

⁵ Reshetnev Siberian State University of Science and Technology, 31, Prospect named after the newspaper Krasnoyarsk worker, 660037, Krasnoyarsk, Russia

For citation: Bobrova O. P., Shnayder N. A., Petrova M. M., Zobova S. N., Dykhno Yu. A., Zyryanov S. K., Bobrov A. V., Nasyrova R. F., Lipinskiy L. V., Polyakova A. S., Melnikova O. D. Predicting of fentanyl-associated neurotoxicity in pancreatic cancer with clinal, genetic model. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;187(3): 136–145. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-136-145

Olga P. Bobrova, MD, CandMedSci, Associated Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Consulting and Postgraduate Education; Clinical Pharmacologis; ORCID: 0000-0002-1779-9125, Research ID (WOS): AAN-2407-2020

Natalya A. Shnayder, MD, DMedSci, Professor, Leading Researcher; ORCID: 0000-0002-2840-837X, Research ID (WOS): M-7084-2014

Marina M. Petrova, MD, DMedSci, Professor, Head of the Department of Ambulance Care; ORCID: 0000-0002-8493-0058, Research ID (WOS): L-5623-2014

Svetlana N. Zobova, MD, CandMedSci, Researcher of the Laboratory of Medical Genetics; ORCID: 0000-0003-2748-3164, Research ID (WOS): R-9969-2016

Yuri A. Dykhno, MD, Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy; ORCID: 0000-0003-0075-215x, Research ID (WOS): O-8028-2015

Sergei K. Zyryanov, MD, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology; ORCID: 0000-0002-6348-6867, Research ID (WOS): D-8111-2015

Andrey V. Bobrov, BS; ORCID: 0000-0003-3485-3952

Regina F. Nasyrova, MD, Professor, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, General Researcher; SPIN: 3799-0099, ORCID: 0000-0003-1874-9434, Researcher ID (WOS): B-1259-2014

Leonid V. Lipinsky, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Department of System Analysis and Operations Research; ORCID: 0000-0002-7833-8656

Anastasia S. Polyakova, Post — Graduate Student, Department of Systems Analysis and Operations Research; ORCID: 0000-0003-1035-4403

Olga D. Melnikova, BS in System Analysis and Management of Reshetnev; ORCID: 0000-0002-6842-485X

✉ Corresponding author:

Olga P. Bobrova

bop_351971@mail.ru

Summary

Aim. To develop a model for the implementation of opioid — associated neurotoxicity in patients with pancreatic cancer based on an analysis of the relationship of clinical and genetic factors.

Materials and methods. In 45 patients with pancreatic cancer, 54 clinical and genetic factors were studied for predicting the implementation of opioid-associated neurotoxicity, receiving a transdermal form of fentanyl.

Results. A clinical genetic model of the implementation of opioid — associated neurotoxicity in patients with pancreatic cancer was developed using the example of a transdermal form of fentanyl

Conclusion. The clinical genetic model for predicting the risk of opioid-associated neurotoxicity in patients with pancreatic cancer is important from the perspective of personalized medicine.

Keywords: fentanyl TTS, neurotoxicity, sedation, pharmacogenetics, modeling, opioids, pancreatic cancer

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Фентанил ТТС – сильный опиоидный анальгетик, применяющийся согласно рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), как правило, у пациентов с сильным и очень сильным болевым синдромом [1]. Учитывая характерные особенности хронического болевого синдрома (ХБС) у пациентов с раком поджелудочной железы (РПЖ), фентанил ТТС является препаратом выбора для данной категории пациентов, обладая фармакокинетическими предпосылками эффективной и безопасной длительно проводимой опиоидной терапии при отсутствии истощения подкожно – жирового слоя [2]. Реализация нежелательных реакций (НР) на фоне длительной терапии фентанилом ТТС, как правило, объясняется сочетанием негенетических и генетических факторов у конкретного пациента [3]. Не долгосрочная продолжительность жизни пациентов с РПЖ предопределяется прогрессированием основного заболевания,

влияющего на морфо – функциональные характеристики желудочно – кишечного тракта (ЖКТ) с формированием нутритивной недостаточности, предрасполагающей к развитию опиоид – ассоциированных НР [4]. В настоящее время отсутствуют данные, демонстрирующие ассоциативное влияние множества одновременно присутствующих факторов риска НР у конкретного пациента на эффективность и безопасность комбинированной анальгетической терапии, включающей опиоидные анальгетики и адьювантные препараты. Современные методы прогнозирования позволяют выделить наиболее значимые предикторы, влияющие на безопасность опиоидной терапии [5].

Цель исследования: разработать модель реализации опиоид – ассоциированной нейротоксичности у пациентов с раком поджелудочной железы на основе анализа взаимосвязи клинико – генетических факторов.

Материалы и методы

Предметом исследования явилась безопасность проводимой опиоидной терапии в форме трансдермальной терапевтической системы фентанила (фентанил ТТС) у 45 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с установленным диагнозом «рак поджелудочной железы» (С25), имеющих фенотипические проявления ХБС. Все пациенты получали комбинированную терапию (оперативное лечение + послеоперационная противоопухолевая химиотерапия) в КККОД им. А. И. Крыжановского (г. Красноярск). Критериями включения в исследование были: статус ECOG ≤ 3 балла; верифицированный РПЖ; возраст ≥ 18–75 лет; сильный ХБС. Критерии исключения: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин; уровень печеночных аминотрансфераз > 3 – х норм; дыхательная недостаточность ≥ 3ст.; гиперчувствительность к опиоидам; кахексия; эпилепсия; одновременный прием или период до 14 дней с момента окончания приема ингибиторов моноаминоксидазы (МАО). Все пациенты перед включением в исследование подписали информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого и проводилось в рамках государственного задания № 056–00119–18–00 по теме «Разработка персонализированных подходов к безопасной и эффективной терапии хронической боли у пациентов с ЗНО».

Дизайн исследования: открытое, краткосрочное, проспективное. Все пациенты с РПЖ для купирования сильного ХБС получали фентанил ТТС и терапию сопутствующих заболеваний с максимальным исключением лекарственных средств (ЛС), обеспечивающих фармакокинетические и фармакодинамические лекарственные взаимодействия. Оценку эффективности опиоидной терапии проводили согласно уровня достигнутой интенсивности ХБС по 4 – х балльной шкале вербальных оценок (1 балл – легкая, 2 балла – умеренная, 3 балла – сильная, 4 балла – очень сильная боль). Оценку безопасности опиоидной терапии проводили на основании показателей качества

жизни по шкале оценки симптомов в паллиативной медицине (ESAS), а также выраженности НР по шкале переносимости анальгетической терапии (0 – НР отсутствует, 1 – слабая НР, 2 – умеренно выраженная НР, 3 – НР сильной выраженности). Период наблюдения составил $5,95 \pm 0,67$ мес. В рамках молекулярно-генетического исследования проводилось исследование однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов: *ABCB1* (rs1045642, rs2032582, rs1128503); *OPRM1* (rs 1799971); *CYP3A4*1B* (rs2740574); *CYP3A5*3* (rs776746); *CYP3A4*22* (rs35599367); *IL1B* (rs1143627); *PTGS2* (rs5275); *LOC541472* (rs1800795) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе «Rotor – Gene 6000» (Corbett Life Science, Австралия) с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan и коммерчески доступных флюоресцентных зондов («Applied Biosystems», США; «Синтол», РФ).

Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась в программе IBM SPSS® Statistics 20.0 (США) по критерию Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка. Непараметрические данные представлялись в виде медианы 1-го, 3-го квартилей; параметрические – в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для построения балльных систем прогнозирования использованы методы машинного обучения с применением языка программирования Python с оценкой значимости прогностических признаков развития опиоид-ассоциированной нейротоксичности. Оценку качества построенных балльных систем проводили на тестовом наборе данных, оценку эффективности моделей – на основе функции пригодности. За наиболее эффективную модель принимали модель, достигающую высокую точность при минимальном наборе признаков. По результатам машинного обучения проводился расчет вероятности принадлежности конкретного пациента к группе с НР и без них.

Результаты

Клиническая характеристика наблюдаемых пациентов представлена в *таблице 1*.

Учитывая противоречивость результатов малочисленных исследований по изучению предикторного влияния множества факторов на реализацию НР, в рамках данной работы произведен анализ ассоциативного влияния клинико-генетических факторов на безопасность опиоидной терапии фентанилом ТТС у пациентов с РПЖ. Частота фенотипической реализации нейротоксичности (слабость, седация, головокружение, галлюцинации) в данном исследовании составила 48,88% с превалированием седации (22,22%), что также диктует необходимость персонализированного моделирования реализации данной НР, значимо ухудшающей качество жизни. Необходимо отметить, что в РФ отсутствуют ЛС, минимизирующие клинические проявления опиоид-ассоциированной нейротоксичности [6].

Для изучения влияния клинико-генетических факторов на реализацию НР было проанализировано 54 показателя, включая 10 генетических (ОНВ rs1045642, rs2032582, rs1128503 гена *ABCB1*, rs 1799971 гена *OPRM1*, rs2740574 гена *CYP3A4*1B*, rs776746 гена *CYP3A5*3*, rs35599367 гена *CYP3A4*22*, rs1143627 гена *IL1B*, rs5275 гена *PTGS2*, rs1800795 гена *LOC541472*), 24 лабораторных (СКФ 0/6, АСТ 0/6, АЛТ 0/6, билирубин 0/6, общий белок 0/6, гемоглобин 0/6, лейкоциты 0/6, лимфоциты 0/6, тромбоциты 0/6, эритроциты 0/6, глюкоза 0/6, амилаза 0/6) и 20 клинико-демографических показателей (пол, возраст, локализация РПЖ, патогенетический вариант ХБС, вид оперативного лечения, физический статус по шкале ECOG, наличие желтухи, синдром «рак – обусловленная слабость», коморбидность, диспепсия, асцит, индекс массы тела (ИМТ), психический статус по шкале MMSE, показатели качества жизни по шкале ESAS). Все показатели были

Показатели	Оценка
Возраст, годы (Me: P25; P75)	64,5 (57–68)
Мужчины, количество, n (%)	24 (56,25%)
Женщины, количество, n (%)	21 (43,75%)
ИМТ, кг/м ² (Me: P25; P75)	21,9 (21–22,7)
Статус ECOG, баллы, M±σ	1,64 ± 0,48
Интенсивность ХБС по ЦРШ, баллы (Me: P25; P75)	8 (8–9)
СКФ СКД-EPI, мл/мин (Me: P25; P75)	83 (69–97)
АСТ, ед (Me: P25; P75)	33 (17,5–40)
АЛТ, ед (Me: P25; P75)	34,9 (20,5–51,5)
Билирубин, ммоль/л (Me: P25; P75)	23 (13–34)
T2, n (%)	8 (17,78%)
T3, n (%)	21 (46,67%)
T4, n (%)	16 (35,56%)
Аденокарцинома, n (%)	45(100%)
Общий белок, г/л (Me: P25; P75)	71 (64–74,9)
Амилаза крови, ед/л (Me: P25; P75)	40 (32–52)
Гемоглобин, г/л (Me: P25; P75)	123 (110–132)
Синдром «рак обусловленная слабость», n (%)	13 (5,85%)
Нутритивная недостаточность, n (%)	12 (26,67%)
Желтуха, n (%)	16 (7,2%)
Асцит, n (%)	7 (3,15%)
MMSE, баллы (M ± σ)	26,04 ± 2,15
Диспепсические проявления, n (%)	29 (13,05%)
ESAS, баллы (M ± σ)	2 (2–3)
Индекс коморбидности Charlson, баллы (M±σ)	4,57 ± 1,39

Таблица 1.

Общая характеристика пациентов с раком поджелудочной железы, получающих фентанил ТТС, n = 45

Примечание:

АСТ – аспартатами-нотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ИМТ – индекс массы тела; СКФ СКД-EPI – скорость клубочковой фильтрации по шкале СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); T2 – T4 – стадии ЗНО согласно международной классификации опухолей 7 пересмотра; ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала оценки физического статуса; ESAS – Эдмонтонская шкала оценки симптомов.

Таблица 2.
Характеристика показательной модели «Логистическая регрессия» у пациентов с раком поджелудочной железы, получающих фентанил ТТС, n = 45

Модель	n_feature_mean	n_feature_std	P_train_mean	P_train_std	P_test_mean	P_test_std	P_Cross_mean	P_Cross_std
LR	13,48	4,76	0,91	0,05	0,73	0,15	0,86	0,02

Примечание:

n_feature – среднее число отобранных значимых признаков в результате работы алгоритма; P_train_mean – среднее значение точности алгоритма отбора значимых признаков, вычисленная на обучающей выборке по 50 прогонам; P_test_mean – среднее значение точности алгоритма отбора значимых признаков, вычисленная на тестовой выборке по 50 прогонам; P_train_std – среднеквадратическое отклонение значения точности алгоритма отбора значимых признаков, вычисленная на обучающей выборке по 50 прогонам; P_test_std – среднеквадратическое отклонение значения точности алгоритма отбора значимых признаков, вычисленная на тестовой выборке по 50 прогонам; P_Cross_mean – среднее значение по 5-блочной кросс-валидации по 50 прогонам; P_Cross_std – среднеквадратическое отклонение среднего значения по 5-блочной кросс-валидации по 50 прогонам.

Таблица 3.
Сравнительная результативность прогностических моделей возникновения седации у пациентов с раком поджелудочной железы, получающих фентанил ТТС

U-тест Манна-Уитни (p)	n_feature_mean								
	27,24	14,08	7,82	30,82	9,2	13,48	35,1	3,6	
	RFC	DTC	SVC	LSVC	GBC	LR	MLPC	KNC	
27,24	RFC	1,0	0,0	0,0	0,1	0,07	0,0	0,0	0,0
14,08	DTC	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,02	0,05	0,07
7,82	SVC	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
30,82	LSVC	0,1	0,0	0,0	1,0	0,43	0,0	0,02	0,0
9,2	GBC	0,07	0,0	0,0	0,43	1,0	0,0	0,13	0,0
13,48	LR	0,0	0,02	0,1	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0
35,1	MLPC	0,0	0,05	0,0	0,02	0,13	0,0	1,0	0,06
3,6	KNC	0,0	0,07	0,0	0,0	0,0	0,0	0,06	1,0

Примечание:

n_feature_mean – среднее число отобранных значимых признаков в результате работы алгоритма; LR – логистическая регрессия; KNC – алгоритм k – ближайших соседей для задачи классификации; RFC – коллектив деревьев принятия решений методом «случайного леса» для задачи классификации; GBC – коллектив деревьев решений методом градиентного бустинга для задачи классификации; DTC – деревья решений для задачи классификации; MLPC – искусственная нейронная сеть (многослойный перцептрон) для задачи классификации; LSVC – линейный метод опорных векторов для задачи классификации; SVC – метод опорных векторов для задачи классификации.

переведены в бинарные для проведения машинного анализа.

Из используемых прогностических моделей машинного обучения логистическая регрессия (LR); алгоритм k – ближайших соседей для задачи классификации (KNC); коллектив деревьев принятия решений методом «случайного леса» для задачи классификации (RFC); коллектив деревьев решений методом градиентного бустинга для задачи классификации (GBC); деревья решений для задачи классификации (DTC); искусственная нейронная сеть (многослойный перцептрон) для задачи классификации (MLPC); линейный метод опорных векторов для задачи классификации (LSVC); метод опорных векторов для задачи классификации (SVC) самой качественной моделью стала логистическая регрессия (LR) (таблица 2).

Анализ 13 признаков (13,48), используемых моделью LR, обеспечивал ее практическую значимость и удобство применения. Статистически значимые различия (p = 0,000) данной модели с другими

применяемыми моделями прогнозирования свидетельствуют о технологическом преимуществе применяемых алгоритмов в LR и не объясняются действием случайных факторов (таблица 3).

С помощью метода перестановок проводилась оценка значимости тестируемых предикторов для прогнозирования опиоид-ассоциированной седации (таблица 4).

Таким образом, для построения регрессионной модели нами было выделено несколько факторов (рис. 1).

Учитывая фармакодинамические (локализация мю – опиоидных рецепторов в центральной нервной системе) и фармакокинетические (липофильность опиоидов предопределяет их проникновение через гематоэнцефалический барьер) предпосылки, развитие нейротоксичности на фоне опиоидной терапии принимает причинно – значимый характер, изменяющий безопасность лечения [7]. Прогнозирование нейротоксичности опиоидов у пациентов с РПЖ является важным элементом паллиативной помощи,

Название модели	Признак	Значимость*
LR	Общий билирубин 0	0,3433
LR	Общий билирубин 6	0,0779
LR	Лимфоциты 0	0,0696
LR	Лейкоциты 0	0,0199
LR	Гемоглобин 0	0,0171
LR	ESAS6	0,0162
LR	Амилаза 0	0,0115
LR	ММСА0	0,0103
LR	Гемоглобин 6	0,0072
LR	АСТ6	0,0068
LR	Глюкоза 6	0,0066
LR	Возраст	0,0062
LR	АЛТ0	0,0061
LR	ESAS0	0,006
LR	Тромбоциты 6	0,0057
LR	АСТ0	0,0055
LR	ABCB1 rs1045642_AG	0,0055
LR	Диспепсия	0,0045
LR	ABCB1 rs1128503_AG	0,0041
LR	Амилаза 6	0,0039
LR	LOC 541472 rs1800795_CC	0,0036
LR	ABCB1 rs1128503_GG	0,0027
LR	Общий белок 6	0,0027
LR	LOC 541472 rs5275_AG	0,0023
LR	Лимфоциты 6	0,0022
LR	СКФ 6	0,0021
LR	OPRM1 rs1799971_bin	0,0019
LR	Лейкоциты 6	0,0016
LR	ЭКОГ 0_bin	0,0012
LR	Локализация головки ПЖЖ	0,001
LR	Тотальное поражение ПЖЖ	0,0008
LR	IL-1B rs1143627_GG	0,0007
LR	Пол_bin	0,0007
LR	Патогенетический вариант боли_bin	0,0006
LR	Коморбидность	0,0006
LR	ABCB1 rs1128503_AA	0,0005
LR	ИМТ0	0,0005
LR	ХБС старт	0,0004
LR	СТАДИЯ_26	0,0004
LR	ABCB1 rs1045642_AA	0,0003
LR	Рак – обусловленная слабость	0,0003
LR	СКФ 0	0,0003
LR	Асцит	0,0002
LR	CYP3A5*3 rs776746_bin	0,0002
LR	PTGS2 rs5275_AA	0,0001
LR	Тело ПЖЖ	0,0001

Таблица 4.
Сравнительная значимость признаков прогностической модели седации «Логистическая регрессия» в группе пациентов с раком поджелудочной железы, получающих фентанил ТТС

Примечание:
* – показатель значимости – среднее значение значимости по 50 прогонам; 0 – показатели на момент включения пациентов в исследование; 6 – показатели на фоне шести месячной терапии фентанилом ТТС; ПЖЖ – поджелудочная железа; LR – логистическая регрессия.

Рисунок 1.

Значимость признаков, отобранных LR, при прогнозировании опиоид-ассоциированной седации у пациентов с раком поджелудочной железы, получающих фентанил ТТС

Примечание:

0 – показатели на момент включения пациентов в исследование;
6 – показатели на фоне 6-месячной терапии морфином сульфатом;
АЛТ-аланинаминотрансфераза;
АСТ-аспартатаминотрансфераза;
ESAS – Эдмонтонская шкала оценки симптомов.

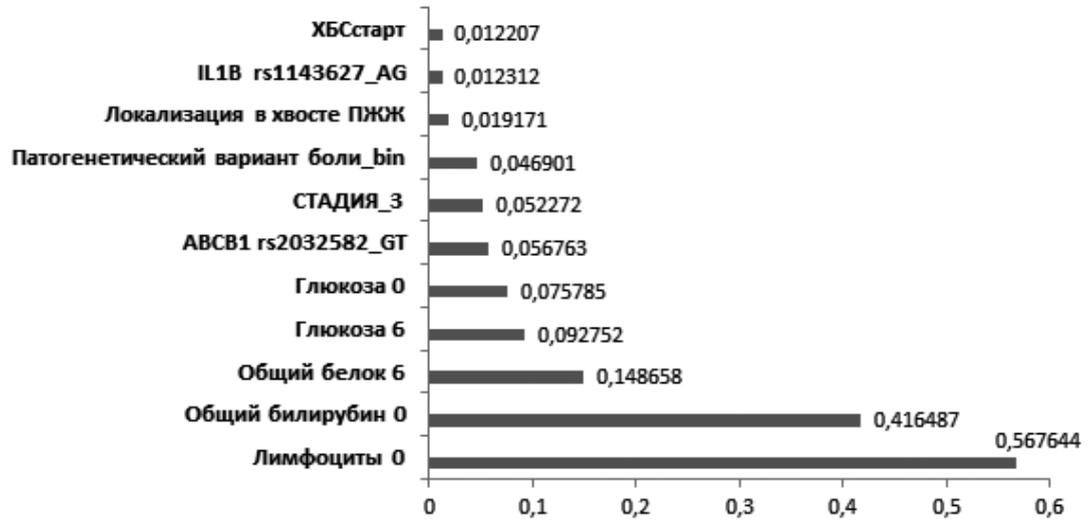


Таблица 5.

Значимые предикторы реализации фентанил – ассоциированной седации

Примечание:

ПЖЖ – поджелудочная железа

X1	Лимфоциты 0
X2	Общий билирубин 0
X3	Общий белок 6
X4	Глюкоза 6
X5	Глюкоза 0
X6	ABCB1 rs2032582_GT
X7	Стадия_3
X8	Патогенетический вариант боли_bin
X9	Локализация в хвосте ПЖЖ
X10	IL1B rs1143627_AG
X11	Интенсивность ХБС 0

Таблица 6.

Априорные значения независимых переменных

Примечание:

РПЖ – рак поджелудочной железы; ПЖЖ – поджелудочная железа; ХБС – хронический болевой синдром; ШВО – шкала вербальных оценок.

Независимые переменные	Значения независимых переменных	Ранговые коэффициенты
Лимфоциты 0	18	1
Общий билирубин 0	26	2
Общий белок 0	52	3
Глюкоза 0	5,2	4
ABCB1 rs2032582_GT	1	5
Стадия РПЖ 3	1	6
Патогенетический смешанный вариант боли	1	7
Локализация рака в головке ПЖЖ	0	8
IL1B rs1143627_AA	0	9
Интенсивность ХБС 3 по ШВО	3	10

определяющим объем и структуру поддерживающего и сопроводительного лечения. По результатам построенной модели логистической регрессии

в рамках машинного обучения было построено уравнение логистической регрессии:

$$z = -0,0056 + 0,567644 * X1 + 0,416487 * X2 + 0,148658 * X3 + 0,092752 * X4 + 0,075785 * X5 + 0,056763 * X6 + 0,052272 * X7 + 0,046901 * X8 + 0,019171 * X9 + 0,012312 * X10 + 0,012207 * X11,$$

где z – зависимая переменная (седация)
–0,0056 – альфа – константа

X1 – X11 – независимые переменные (предикторные факторы): (таблица 5)

Применение предикторов с пометкой «6» (показатели на фоне 6 – месячной терапии фентанилом ТТС) может быть реализовано с отсрочкой по времени у пациентов, длительно получающих

фентанил ТТС (общий белок 6, глюкоза 6). Исключив отсроченные факторы (X3, X4) прогноза, уравнение логистической регрессии принимает следующий вид:

$$Z = -0,0056 + 0,567644 \cdot X_1 + 0,416487 \cdot X_2 + 0,075785 \cdot X_5 + 0,056763 \cdot X_6 + 0,052272 \cdot X_7 + 0,046901 \cdot X_8 + 0,019171 \cdot X_9 + 0,012312 \cdot X_{10} + 0,012207 \cdot X_{11}$$

На основании значений изученных предикторов с помощью логит – преобразования разработана клиничко-генетическая модель для оценки

вероятности развития седации в реальной клинической практике у пациентов с РПЖ, получающих фентанил ТТС:

$$P(\text{седация}) = 1 / (1 + e^{-z}),$$

где P – вероятность реализации седации при значении >0,5

e – основание натурального логарифма = 2,71

z- зависимая переменная (седация)

Проверка разработанной формулы вероятности реализации седации на фоне назначения фентанила ТТС проводилась у каждого конкретного пациента из 45 включенных в данное исследование.

Пример 1

Пациент с верифицированным РПЖ имел следующие входные признаки (предикторы) на старте назначения фентанила ТТС для терапии ХБС (таблица 6).

Уравнение логистической регрессии принимает следующий вид:

$$Z = -0,0056 + (0,567644 \cdot 18 + 0,416487 \cdot 26 + 0,075785 \cdot 52 + 0,056763 \cdot 5,2 + 0,052272 \cdot 1 + 0,046901 \cdot 1 + 0,019171 \cdot 1 + 0,012312 \cdot 0 + 0,012207 \cdot 3) = 25,4316$$

Расчет вероятности ($P = 1 / (1 + 2,72^{-25,43}) = 0,999$) продемонстрировал шансы возникновения НР седации, ассоциированной с фентани-

лом ТТС, у данного пациента с вероятностью 0,999 при таких исходных значениях факторов прогноза.

Обсуждение

В представленном исследовании фентанил ТТС – ассоциированная седация, была верифицирована у 10 пациентов (22,22%), что сопоставимо с другими проведенными исследованиями в онкологии [4]. Ее значимыми предикторами стали: исходные уровни лимфоцитов, общего билирубина, общего белка и глюкозы в крови; уровень глюкозы через 6 месяцев от начала терапии; носительство гетерозиготного генотипа GT (rs2032582) гена *ABCB1*; 3 стадия РПЖ; патогенетический вариант боли; локализация ЗНО в хвосте ПЖЖ; носительство гетерозиготного генотипа AG (rs1143627) гена *IL1B*; интенсивность ХБС на старте применения фентанила ТТС.

Известно, что пациенты с РПЖ характеризуются сильным или очень сильным болевым синдромом, предопределяющим использование сильных опиоидных анальгетиков [3]. Дозозависимость реализации опиоид-ассоциированных НР предопределяет также иммунодепрессивный эффект, маркером которого и является уровень лимфоцитов в периферической крови [8]. Определенная значимость уровня лимфоцитов в рамках взаимовлияния с другими предикторами имеет преимущественное ранговое значение по результатам данного исследования, что необходимо учитывать у пациентов с РПЖ, имеющим высокоинтенсивные показатели ХБС. Показатели общего билирубина и общего белка в крови, занимающие вторую и третью ступень ранговой значимости в прогнозировании,

предопределяют фармакокинетические предпосылки изменения профиля безопасности фентанила ТТС. Глюкоза крови, как показатель углеводного обмена, в условиях РПЖ имеет четвертое ранговое значение в данном исследовании и не обсуждается в данном ракурсе в отечественной и зарубежной печати, но (по аналогии с другими видами терапии в клинической медицине) можно предполагать ее влияние на эффективность и безопасность лечения. Высокая стадийность РПЖ (3 стадия) также предопределяет взаимовлияние на реализацию НР в сравнении с генерализованными формами за счет не включения данных пациентов в исследование, а также с пациентами с 1–2 стадиями РПЖ, что может объясняться влиянием других предикторов. Роль локализации ЗНО в хвосте РПЖ видимо объясняется ассоциативным влиянием нескольких фактор прогноза.

Из девяти генетических факторов наибольшую значимость продемонстрировало носительство ОНВ rs2032582_GT гена *ABCB1* и rs1143627_AG гена *IL1B*. Гетерозиготное носительство GT полиморфного маркера rs2032582 гена *ABCB1*, кодирующего P – гликопротеин (Pgp), может объясняться изменяющимися фармакокинетическими свойствами липофильного фентанила ТТС, что является уникальным в условиях имеющих противоречивых данных о влиянии ОНВ гена *ABCB1* на реализацию нейротоксических НР [9,10]. Несмотря на имеющиеся в литературе данные о стимулирующем

влиянии экстрацеллюлярного околоопиоидного ацидоза и раковой гипоксии на активность P_{gpr} [11], по результатам настоящего исследования предопределили пятое ранговое место по уровню коэффициента значимости ОНВ rs2032582_GT (таблица 6). Минимизация широкой субстратной специфичности P_{gpr} за счет исключения ЛС, являющихся субстратами P_{gpr} (спиронолактон, сертралин, амидарон, дексаметазон, кетоконазол, флуоксетин), в данном исследовании позволяет также косвенно судить о прогностическом влиянии носительства полиморфного маркера rs2032582_GT гена ABCB1. Девятое ранговое значение носительства полиморфного маркера rs1143627_AG гена IL1B может объясняться воспалительным патогенетическим механизмом формирования ХБС, что требует более детального изучения взаимовлияния провоспалительных цитокинов на другие факторы прогноза. В данном исследовании не продемонстрировано влияния ОНВ генов метаболизма фентанила ТТС (CYP3A4, CYP3A5) на реализацию седации, что соотносится с результатами других исследований [4]. Отсутствие подобных шкал рискометров для прогнозирования НР у пациентов на многомесячной анальгетической терапии опиоидами продемонстрировало практическую значимость данной клинико-генетической модели у тяжелой категории пациентов с РПЖ с целью сохранения качества

жизни, предопределяя прогнозирование возможных рисков профиля безопасности опиоидов. Небольшое количество прогностически значимых факторов (девять), комплексное взаимовлияние данных факторов прогноза, а также их разнонаправленный спектр предопределяет прикладное применение данной клинико-генетической модели в практической онкологии и паллиативной медицине. Недостатком данной модели прогнозирования является отсутствие анализа влияния ЛС, потенциально являющихся индьюсерами и/или субстратами метаболизма опиоидов, которые широко применяются в схемах адьювантного обезболивания в реальной клинической практике согласно рекомендациям и индивидуальным особенностям пациентов. Данная клинико-генетическая модель может быть использована в любой медицинской организации, имеющей персональные компьютеры со стандартным программным обеспечением. Учитывая прогнозируемый высокий риск развития НР на старте назначения опиоидной анальгетической терапии, существует возможность замены фентанила ТТС на другой опиоид у данной категории пациентов. Таким образом, разработанная модель комплексной оценки факторов риска реализации НР позволяет осуществлять дифференцированный выбор стратегии опиоидной терапии.

Заключение

Конечным результатом данного исследования стала разработка практически ориентированной клинико – генетической модели прогнозирования реализации опиоид – ассоциированной нейротоксичности на примере седации на фоне терапии фентанилом ТТС в онкологии. Внедрение данной персонализированной модели в клиническую практику позволит

улучшить профиль безопасности многомесячной опиоидной терапии ХБС у пациентов с РПЖ. Разработанная шкала значимости предикторов фентанил-ассоциированной нейротоксичности (при условии доступности генотипирования) может быть использована в амбулаторно – поликлинических условиях в рамках априорной технологии.

Литература | References

1. Pchelincev M. V. Kliniko – farmakologicheskie osobennosti i preimushchestva transdermal'nogo primeneniya fentanila pri sil'noj hronicheskoy boli. [Clinical and pharmacological features and advantages of transdermal fentanyl for severe chronic pain]. *Lechashchij vrach*. 201, no. 5, pp. 2–7. (In Russ.)
Пчелинцев М. В. Клинико – фармакологические особенности и преимущества трансдермального применения фентанила при сильной хронической боли. *Лечащий врач*. – 201. – № 5. С. 2–7.
2. Kokubun H., Ebinuma K., Matoba M. et al. Population pharmacokinetics of transdermal fentanyl in patients with cancer-related pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2012, no.26, pp. 98–104. doi: 10.3109/15360288.2012.679725.
3. Koulouris A. I., Banim P., Hart A. R. Pain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments *DigDisSci*. 2017;62(4):861–870. doi: 10.1007/s10620–017–4488-z.
4. Barratt D. T., Bandak B., Klepstad P. et al. Genetic, pathological and physiological determinants of transdermal fentanyl pharmacokinetics in 620 cancer patients of the EPOS study. *Pharmacogenet Genomics*. 2014, no.24, pp. 185–94. doi: 10.1097/fpc.000000000000032.
5. Nasyrova R. F., Sivakova N. A., Lipatova L. V., Ivashchenko D. V., Sosina K. A., Drovok A. P., Shnayder N. A.. Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Siberian Medical Review*. 2017; (1): 17–25. (In Russ.) DOI: 10.20333/2500136–2017–1–17–25.
Насырова Р. Ф., Сивакова Н. А., Липатова Л. В. и соавт. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. – 2017. – № 1. – С. 17–25. doi: 10.20333/2500136–2017–1–17–25.
6. Pchelincev M. V., Abuzarova G. R. Transdermal'nye terapevticheskie sistemy s fentanilom pri hronicheskoy boli. *Vrach*. 2011, no. 6, pp. 39–42. (In Russ.)
Пчелинцев М. В., Абузарова Г. Р. Трансдермальные терапевтические системы с фентанилом при хронической боли. *Врач*. – 2011. – № 6. – С. 39–42.

7. Sidorov A. V. Transdermal fentanyl: pharmacological aspects of therapy in cancer patients. Part 2. Application features of transdermal fentanyl formulations. *Russian Journal of Oncology*. 2017;22 (5):238–245. (In Russ.) Doi: 10.18821/1028–9984–2017–22–5–238–245
 Сидоров А. В. Трансдермальные формы фентанила: фармакологические аспекты терапии онкологических пациентов. Часть 2. Особенности применения трансдермальных форм фентанила. Российский онкологический журнал. – 2017. – 22 (5). – С. 238–245. doi: 10.18821/1028–9984–2017–22–5–238–245.
8. Byval'cev V. A., Stepanov I. A., Belyh E. G., Yarullina A. I. The role of tumor stem cells in the development of brain gliomas. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2015, no.6, pp. 5–14. (In Russ.)
 Бывальцев В. А., Степанов И. А., Белых Е. Г., Яруллина А. И. Роль опухолевых стволовых клеток в развитии глиом головного мозга. Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 6. – С. 5–14
9. Brock C., Olesen S. S., Olesen A. E. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. *Drugs*. 2012;72(14):1847–1865. Doi: 10.2165/11634970–000000000–00000
10. Kesimci E, Engin AB, Kanbak O, Karahalil B. Association between ABCB1 gene polymorphisms and fentanyl's adverse effects in Turkish patients undergoing spinal anesthesia. *Gene*. 2012;493(2):273–277. doi:10.1016/j.gene.2011.11.040
11. Ding Z., Yang L., Xie X. et al. Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha and MDR1/P-glycoprotein in human colon carcinoma tissue and cells. *Cancer Res Clin Oncol*. 2010, no. 3, pp. 1276–1282. doi: 10.1007/s00432–010–0828–5