

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Зенкевич, А.И. Вельчева, Е.П. Гарагашева

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия

ГБУЗ ТО «Городская поликлиника № 5», г. Тюмень, Россия

ГБУЗ ТО «Госпиталь ветеранов войн», г. Тюмень, Россия

MODERN METHODS OF TREATING PAIN SYNDROME IN PANCREATIC CANCER

А.А. Zenkevich, A.I. Velcheva,
E.P. Garagashева

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
City polyclinic №5, Tyumen, Russia
War Veterans Hospital, Tyumen, Russia

Сведения об авторах:

Зенкевич Алина Андреевна – врач-онколог (SPIN-код: 6548-4285; AuthorID: 1081214). Место работы и должность: ассистент кафедры медицинской психологии и педагогики с курсами психотерапии и паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. Электронная почта: alinabelova1012@yandex.ru

Вельчева Анна Игоревна – врач-онколог (SPIN-код: 3255-5001; ORCID iD: 0000-0003-4341-4337; Researcher ID: R-2307-2018; Scopus: 33156677). Место работы: ассистент кафедры медицинской психологии и педагогики с курсами психотерапии и паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач-онколог ГБУЗ ТО «Городская поликлиника № 5». Адрес: Россия, г. Тюмень, ул. Московский тракт, 35. Электронная почта: ckeqet@mail.ru

Гарагашева Екатерина Павловна – врач-психотерапевт (SPIN-код: 3893-1762; AuthorID: 901232; ORCID iD: 0000-0002-2572-0480). Место работы: ассистент кафедры медицинской психологии и педагогики с курсами психотерапии и паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач-психотерапевт ГБУЗ ТО «Областной госпиталь ветеранов войн». Адрес: Россия, г. Тюмень, ул. Котовского, 55/2. Электронная почта: e.p.note@mail.ru

Аденокарцинома протоков поджелудочной железы (АППЖ) является агрессивным злокачественным новообразованием, которое, по-прежнему, сложно поддается лечению. Учитывая высокую смертность от данной нозологии, возрастает роль одновременной противоопухолевой и поддерживающей терапии с целью максимального увеличения продолжительности и качества жизни пациентов. Боль широко распространена у пациентов с данным заболеванием и чаще всего связана с перинеуральной инвазией опухоли, приводящей к невропатической боли. Выраженный болевой синдром может быть так же связан с побочным эффектом химио- и лучевой терапии, что ухудшает течение основного заболевания и затрудняет медикаментозную коррекцию. В настоящем обзоре предложены рекомендации относительно нескольких способов лечения боли при раке поджелудочной железы, так как исключительно опиоидные стратегии лечения боли не только имеют значительные побочные эффекты, но и не всегда способны устранить основные причины возникновения болевого синдрома.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, боль, обезболивание, паллиативная помощь

Аденокарцинома протоков поджелудочной железы (АППЖ) является агрессивным злокачественным новообразованием, которое, по-прежнему, сложно поддается лечению. Учитывая высокую смертность от данной нозологии, возрастает роль одновременной противоопухолевой и поддерживающей терапии с целью максимального увеличения продолжительности и качества жизни пациентов. Боль широко распространена у пациентов с данным заболеванием и чаще всего связана с перинеуральной инвазией опухоли,

приводящей к невропатической боли. Болевой синдром может быть так же связан с побочным эффектом химио- и лучевой терапии, что ухудшает течение основного заболевания и затрудняет медикаментозную коррекцию. Актуальность вопроса так же обусловлена недостаточной эффективностью многих применяемых сегодня традиционных подходов болеутоления. Исключительно опиоидные стратегии лечения боли не всегда способны устранить основные причины возникновения болевого синдрома.

Цель исследования – систематический обзор ретроспективных клинических исследований для оценки эффективности фармакологического и интервенционного лечения боли при раке поджелудочной железы, а также обзор текущих рекомендаций по лечению распространённых симптомов и осложнений, связанных с основным заболеванием и проводимой терапией.

Методы: текстовые базы данных медицинских публикаций PubMed, MEDLINE, Google Scholar были использованы для определения предположительно подходящих исследований, сравнивающих клиническую эффективность различных методов обезболивания у больных раком поджелудочной железы.

Результаты:

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – тяжёлое онкологическое заболевание, частота которого возрастает с каждым годом и характеризуется высокой летальностью. По смертности РПЖ занимает пятое место [1]. Как правило, это заболевание пожилых пациентов, характеризующееся поздней диагностикой, быстрым прогрессированием онкологического процесса и резистентностью к химиотерапевтическому лечению [2, 3]. На ранних стадиях РПЖ практически не проявляет симптомов. Когда симптомы, особенно боль, начинают восприниматься пациентом, они расплывчаты и неспецифичны, что часто приводит к поздней диагностике и в последующем к плохому прогнозу из-за метастазирования в окружающие органы [4-7].

Болевой синдром является одним из ведущих и наиболее тяжёлых проявлений распространённого рака, а его контролирование во многих случаях представляет сложную клиническую задачу. [8]. Патофизиология боли при РПЖ сложна и многофакторна. Наиболее распространёнными механизмами, приводящими к боли, являются повреждение тканей, воспаление, обструкция протоков и инфильтрация [5, 6, 9-11]. Соматическая боль возникает из-за локальной инвазии и метастазирования в брюшину, забрюшинное пространство и кости, в то время как висцеральная боль возникает из-за инфильтрации соседних органов (печень) и накопления асцита (у пациентов на поздних стадиях) [5, 6, 9, 12]. Перинеуральная инвазия является характерным признаком РПЖ и часто является пер-

вым путём метастазирования [9, 11-15]. Инвазия экстрапанкреатических нервных сплетений ответственна за невропатические болевые ощущения. Сходство рецепторов фактора роста и молекул адгезии между опухолевыми и нейронными клетками объясняет сродство к нервной ткани и приводит к увеличению пролиферации раковых клеток, а также их миграции и инвазии вдоль нервных пучков.

Имеющиеся в настоящее время методы лечения РПЖ часто усиливают боль, в частности, периферическая невропатическая боль и мукозит являются частыми и очень болезненными побочными эффектами ряда химиотерапевтических препаратов (цисплатин, фторурацил, таксаны) и лучевого лечения, что способствует редукции дозы [16-20]. Мукозит возникает во всём желудочно-кишечном тракте (пищевод, тонкий и толстый кишечник) [12, 21-24]. Наиболее выраженные симптомы наблюдаются на слизистой оболочке полости рта с язвами на губе, слизистой оболочке щёк, небе или языке. За первичным воспалением следуют вторичные бактериальные, дрожжевые и/или вирусные инфекции. Начальные симптомы часто проявляются к концу или после завершения цикла лечения и могут сохраняться в течение нескольких недель в зависимости от схемы лечения [3, 25-27]. Дополнительными побочными эффектами являются недоедание и потеря веса.

Невропатическая боль, вызванная химиотерапией, обычно наблюдается у больных в ответ на различные химиотерапевтические препараты [17, 28-30]. В частности, при РПЖ лечение цисплатином связано с аксональной невропатией в ганглии задних корешков, хотя могут быть затронуты и другие крупные чувствительные волокна. Аналогичные результаты наблюдаются в ответ на лечение оксалиплатином [28, 31, 32]. Нейропатии, вызванные гемцитабином, варьируются от лёгкой парестезии до тяжёлой периферической и автономной нейропатии [28, 29, 32]. Таксаны вызывают невропатические симптомы, такие как периферическое ощущение жжения и онемение. Эти симптомы зависят от дозы и должны быть сопоставлены с потенциальной терапевтической пользой. Большинство пациентов получают комбинации этих препаратов в рамках противо-

опухолевой терапии, что может привести к нейротоксичности [28, 29].

У большинства пациентов с РПЖ на момент постановки диагноза наблюдается умеренная или сильная боль, что делает лечение боли приоритетом в стратегии лечения [11, 12]. Обычно болевой синдром устраняют фармацевтически с помощью анальгетиков, опиоидов и противовоспалительных препаратов, каждый из которых может быть связан с серьёзными побочными эффектами [33-35]. Тем не менее, большинство онкологических болей и болей, вызванных лечением, можно купировать согласно трёхступенчатой анальгетической лестницы ВОЗ, где приоритет отдаётся легким анальгетикам, если только они не способны справиться с болевым состоянием, за которыми следуют более сильные агенты и их комбинации [11, 12]. При слабой боли используются периферический анальгетик в сочетании с адьювантными средствами. При умеренной боли (2 балла по ШВО) добавляется слабый опиоид (кодеин, трамадол, проксидол) который при усилении боли (3 балла по ШВО) заменяется на сильный опиоид (морфин или другие препараты этой группы) [36].

К моменту начала лечения большинство пациентов уже принимали безрецептурные обезболивающие препараты, такие как ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Более 20 различных НПВП доступны и широко используются во всём мире. Основным эффектом НПВП является ингибирование циклооксигеназы (простагландинсинтазы), тем самым снижая продукцию простагландинов, простагландин и тромбоксанов [19].

Длительное использование периферических анальгетиков увеличивает риск токсичности. Побочные эффекты включают повреждение печени, что является основной проблемой при применении ацетаминофена, гастрит, язву и повреждение почек. Лекарства в адекватной дозировке можно продолжать принимать, если они обеспечивают адекватное обезболивание. Однако их приём часто прекращают из-за рисков и/или неадекватного обезболивания [37]. Кроме того, при назначении НПВП с химиотерапией могут повышать риск острого повреждения почек в условиях обезвоживания, вызванного химиотерапией.

Опиоиды являются основным средством фармакологического лечения боли у пациентов с РПЖ. Подавляющее большинство назначаемых опиоидов являются агонистами мю-рецепторов. Это приводит к активации нисходящих тормозных путей наряду с торможением афферентной передачи боли в задних рогах спинного мозга, таламусе и воспаленных периферических тканях [38]. Пациенты, ранее не получавшие опиоиды, с умеренной или сильной болью, могут начать лечение более слабыми опиоидами с быстрым высвобождением, такими как трамадол, или низкими дозами более сильных опиоидов, таких как гидрокодон, морфин, оксикодон. Тем не менее, выраженность болевого синдрома у каждого пациента и толерантность к опиоидам требуют индивидуального выбора препарата, учёта пути введения, расчёта суточной дозы и управления общими побочными эффектами. У пациентов может возникать дисфункция кишечника, зуд и седативный эффект [39]. Серьёзные побочные эффекты включают опиоидно - индуцированную гипералгезию (ОИГ) и угнетение дыхания. Большинство пациентов, принимающих опиоиды, испытывают симптомы вздутия живота, тошноты, анорексии и запоров, вследствие вызванного опиоидами повышения тонуса желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ингибирования перистальтики и секреции ЖКТ [7, 17]. ОИГ включает совокупность симптомов, таких как чрезмерная седация, когнитивные нарушения, делирий, галлюцинации, миоклонус и гипералгезия, вызванная опиоидами, которые могут присутствовать отдельно или в комбинации [18, 20]. На сегодняшний день, опиоиды продолжают оставаться основным классом болеутоляющей терапии при лечении панкреатической боли на фоне РПЖ, так как коррекция болевого синдрома имеет большое значение для прогноза заболевания, уменьшения интенсивности боли и её влияния на физическое состояние и качество жизни пациентов. Однако, учитывая серьёзные клинические побочные эффекты данной группы препаратов, существует острая необходимость в более эффективных методах лечения боли у этой категории больных.

Операции по удалению опухоли (операция Уиппла, дистальная или тотальная пан-

креатэктомия) могут облегчить вызванную опухолью боль и повысить выживаемость пациентов [40]. К сожалению, лишь около 20% всех пациентов на момент постановки диагноза не имеют медицинских противопоказаний к операции [41, 42].

Нейролитическая блокада чревного сплетения или невролиз чревного сплетения (НЧС) является инвазивной нейролитической процедурой, которая может снизить потребность в опиоидах при лечении боли, возникающей при злокачественных новообразованиях, особенно при РПЖ [20, 43]. Нейролитические процедуры обычно выполняются у пациентов с распространённым процессом, которые не ответили адекватно на фармакологическое лечение. Анализ влияния нейролитической блокады чревного сплетения (НБЧС) и опиоидов в отдельности на облегчение боли, качество жизни и выживаемость у пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы подтверждает, что оба вида помощи снижают интенсивность болевого синдрома в течение первой недели после начала лечения, однако в группе НБЧС наблюдается большее уменьшение боли, что улучшает качество жизни пациентов. Блокада нервов предпочтительнее, когда опиоидные препараты приводят к неуправляемым побочным эффектам и усилению боли [44].

Ещё одним способом коррекции болевого синдрома является использование в практике имплантируемого устройства с непрерывной интратекальной доставкой опиоидов. Первое сообщение о данном устройстве для обезболивания при раке было опубликовано в 1981 г. [45]. Системы интратекальной доставки лекарств состоят из небольшого насоса с резервуаром для хранения опиоидных препаратов, размещенных под кожей в области живота; через туннельный катетер система доставки дозирует лекарство непосредственно в подбололочное пространство, окружающее спинной мозг. Снижение уровня боли отмечается у некоторых пациентов уже после введения первой дозы. Болевые помпы имеют ряд преимуществ, такие как снижение показателей интенсивности боли при использовании более низких доз опиоидов, чем это необходимо при периферическом или пероральном введении, и, таким образом, приводит к меньшему количеству по-

бочных эффектов [46]. В обсервационном исследовании, предназначенном для оценки 11-летних результатов (2006–2017 гг.) использования имплантируемого устройства при рефрактерной боли при РПЖ, продемонстрировали, что у пациентов, получавших предлагаемое лечение, наблюдалось снижение среднего уровня боли на 50–75% между исходным уровнем до имплантации и после операции. У большинства пациентов сохранялось снижение показателей боли с первой послеоперационной недели тестирования в течение 3 мес. [47, 48]. Таким образом, нейролитические процедуры, такие как блокада чревного сплетения, и интратекальное введение опиатов могут быть подходящими методами лечения для тех, чьи пероральные препараты не обеспечивают адекватного облегчения.

Лучевая терапия является ещё одной стратегией, которую можно использовать для успешного лечения боли, связанной с метастазными перипанкреатическим раком, поскольку доказана эффективность как традиционных, так и более современных технологий в лучевой терапии. Многочисленные ретроспективные исследования продемонстрировали, что курсы гипофракционирования с умеренными дозами могут быть использованы для облегчения боли [49, 50]. Было показано, что дозы 6–30 Гр, вводимые за 1–10 фракций, хорошо переносятся и не вызывают выраженной токсичности. Частота ответа, измеряемая как стабильная или сниженная потребность в анальгетиках, составляет от 60 до 100%, при этом примерно у половины пациентов достигается полное исчезновение боли [20, 50, 51]. Учитывая непосредственную близость поджелудочной железы к жизненно важным органам, были разработаны более передовые методы лучевой терапии, такие как стереотаксическая лучевая терапия тела (СТЛТ), для доставки более высоких доз радиации более конформным образом. Хотя СТЛТ чаще используется как самостоятельный метод лечения, она также используется для облегчения боли. Недавний систематический обзор использования стереотаксической лучевой терапии для паллиативного лечения боли, связанной с РПЖ, показал, что дозы от 16,5 Гр до 45 Гр за одну-шесть фракций приводили к частоте болевого ответа более 80%, при этом 54% пациентов

сообщили о полном исчезновении боли [52]. Хотя точные механизмы, с помощью которых лучевая терапия облегчает боль у пациентов с РПЖ, не совсем ясны, считается, что лучевая терапия может помочь при боли, связанной как с обструкцией протоков опухолью, так и с перинеуральной инвазией [53, 54].

Анальгезия должна быть эффективной, безопасной и доступной, применяться одновременно с противоопухолевым лечением, иметь минимальные или переносимые побочные эффекты. Наконец, необходимы клинические испытания новых методов лечения боли, направленных на молекулярно-генетические аспекты возникновения болевого синдрома. Боль, будь то невропатическая, воспалительная или висцеральная по своей природе, приводит к большому количеству молекулярных и клеточных адаптаций в пораженной ткани и нервной системе, что способствует развитию симптомов хронической боли. Ряд исследований представили доказательства того, что повреждение тканей, обнаруживаемое у больных раком, вызывает значительные изменения в структуре хроматина, приводящие к изменениям в экспрессии локальных генов [55-57]. Эти эпигенетические изменения могут способствовать развитию ряда болевых симптомов и проявлению хронической боли. В дополнение к механизмам развития молекулярных изменений в развитии болевого синдрома, некоторые исследования представили доказательства использования эпигенетической модуляции в качестве потенциального терапевтического варианта боли, связанной с онкологическим заболеванием [2, 56, 58].

Эпигенетические ферменты, такие как гистоновые ацетилазы (НАТ) и гистоновые деацетилазы (HDAC), являются фундамен-

тальными регуляторами экспрессии генов, которые действуют, регулируя конформацию хроматина посредством изменений статуса ацетилирования гистоновых белков. Лечение рака было основной целью разработки ингибиторов HDAC из-за их способности уменьшать рост опухоли. Тем не менее, недавние исследования показали, что ингибиторы HDAC могут уменьшать воспалительную и невропатическую боль в ноцицептивных рецепторах на животных и моделях травматической и лекарственной периферической нейропатии [57,59]. Хроническая боль вызывается нарушением регуляции ГАМК-опосредованной антиноцицепции и связана с гипoaцетилированием и снижением экспрессии глутаматдекарбоксилазы (GAD). ГАМК-опосредованная синаптическая функция восстанавливалась в ответ на лечение ингибиторами HDAC, что приводило к уменьшению невропатической боли и механической гипералгезии [57].

Заключение

Рак поджелудочной железы отличается поздней диагностикой, плохим прогнозом и выраженным болевым синдромом. Хотя для пациентов со злокачественным новообразованием поджелудочной железы существует ряд вариантов фармакологического и интервенционного лечения, отсутствие конкретных руководств по лечению и побочные эффекты, связанные с доступными методами лечения, ограничивают возможности обезболивания для эффективного лечения боли. Недавние исследования выявили причастность модификаций эпигенома к развитию симптомов острой боли и хронических болевых состояний и предположили, что модуляция эпигенетических процессов может обеспечить новый путь обезболивания при РПЖ.

Литература:

1. Арапова О.С., Федоров Н.М., Подгальная Е.Б. Динамика заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы в тюменской области в сравнении с российской федерацией за период 2008-2018 гг. *Научный форум. Сибирь*. 2020; 6 (1): 29-32.
2. Alvarado S., Tajerian M., Suderman M., et al. An epigenetic hypothesis for the genomic memory of pain. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 88.
3. Aprile G., Rihawi K., De Carlo E., Sonis S.T. Treatment-related gastrointestinal toxicities and advanced colorectal or pancreatic cancer: a critical update. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (41): 11793-11803.
4. Cornman-Homonoff J., Holzwanger D.J., Lee K.S., Madoff D.C., Li D. Celiac plexus block and neurolysis in the management of chronic upper abdominal pain. *Semin Intervent Radiol*. 2017; 34 (4): 376-386.
5. D'Haese J.G., Hartel M., Demir I.E., et al. Pain sensation in pancreatic diseases is not uniform: The different facets of pancreatic pain. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (27): 9154-9161.
6. di Mola F.F., di Sebastiano P. Pain and pain generation in pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393 (6): 919-922.
7. Gendron L., Cahill C.M., von Zastrow M., et al. Molecular pharmacology of delta-opioid receptors. *Pharmacol Rev*. 2016; 68: 631-700.

8. Зотов П.Б., Ральченко С.А., Потапова А.З., Попов И.Н., Мякишев А.З., Хабибова А.Р. Регрессия болевого синдрома на фоне химиотерапии у больных раком поджелудочной железы. *Тюменский медицинский журнал*. 2009; 3-4: 94-95.
9. Barat A.A., Hostetter G., Von Hoff D.D., Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11 (10): 695–707.
10. Hameed M., Hameed H., Erdek M. Pain management in pancreatic cancer. *Cancers (Basel)*. 2010; 3 (1): 43–60.
11. Harris D.G. Management of pain in advanced disease. *Br Med Bull*. 2014; 1: 117–128.
12. Pour P.M., Bell R.H., Batra S.K. Neural invasion in the staging of pancreatic cancer. *Pancreas*. 2003; 4: 322–325.
13. Ceyhan G.O., Demir I.E., Altintas B., et al. Neural invasion in pancreatic cancer: A mutual tropism between neurons and cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 374 (3): 442–447.
14. Eibl G., Reber H.A. A xenograft nude mouse model for perineural invasion and recurrence in pancreatic cancer. *Pancreas*. 2005; 31 (3): 258–262.
15. Gil Z., Cavel O., Kelly K., Brader P., Rein A., Gao S.P., Carlson D.L., Shah J.P., Fong Y., Wong R.J. Paracrine regulation of pancreatic cancer cell invasion by peripheral nerves. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102 (2): 107–118.
16. Meyer L., Patte-Mensah C., Taleb O., Mensah-Nyagan A.G. Cellular and functional evidence for a protective action of neurosteroids against vincristine chemotherapy-induced painful neuropathy. *Cell Mol Life Sci*. 2010; 67 (17): 3017–3034.
17. Sisignano M., Baron R., Scholich K., Geisslinger G. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10 (12): 694–707.
18. Sivanesan E., Gitlin M.C., Candiotti K.A. Opioid-induced hallucinations: A review of the literature, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Anesth Analg*. 2016; 123: 836–843.
19. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971; 231: 232–235.
20. Van Geenen R.C., Keyzer-Dekker C.M., van Tienhoven G., et al. Pain management of patients with unresectable peripancreatic carcinoma. *World J Surg*. 2002; 26: 715–720.
21. Gamelin L., Boisdron-Celle M., Delva R., et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: A retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 4055–4061.
22. Oronsky B., Goyal S., Kim M.M., et al. A review of clinical radioprotection and chemoprotection for oral mucositis. *Transl Oncol*. 2018; 11 (3): 771–778.
23. Paulson A.S., Tran Cao H.S., Tempero M.A., Lowy A.M. Therapeutic advances in pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144 (6): 1316–1326.
24. Rodriguez-Caballero A., Torres-Lagares D., Robles-Garcia M., et al. Cancer treatment-induced oral mucositis: A critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 41 (2): 225–238.
25. Avritscher E.B., Cooksley C.D., Elting L.S. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004; 20 (1): 3–10.
26. Harris D.J. Cancer treatment-induced mucositis pain: Strategies for assessment and management. *Ther Clin Risk Manag*. 2006; 2 (3): 251–258.
27. McCarthy M.W., Walsh T.J. Candidemia in the cancer patient: Diagnosis, treatment, and future directions. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018; 16 (11): 849–854.
28. Colvin L.A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Where are we now? *Pain*. 2019; 1: 1-10.
29. Nienhuijs S.W., van den Akker S.A., de Vries E., et al. Nationwide improvement of only short-term survival after resection for pancreatic cancer in the Netherlands. *Pancreas*. 2012; 41 (7): 1063–1066.
30. Seufferlein T., Bachet J.B., Van Cutsem E., Rougier P., Group E.G.W. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23 (7): 33–40.
31. Donertas B., Unel C.C., Erol K. Cannabinoids and agmatine as potential therapeutic alternatives for cisplatin-induced peripheral neuropathy. *J Exp Pharmacol*. 2018; 10: 19–28.
32. Kanat O., Ertas H., Caner B. Platinum-induced neurotoxicity: A review of possible mechanisms. *World J Clin Oncol*. 2017; 8 (4): 329–335.
33. Benyamin R., Trescot A.M., Datta S., et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008; 11: 105–120.
34. Carter G.T., Duong V., Ho S., et al. Side effects of commonly prescribed analgesic medications. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014; 25 (2): 457–470.
35. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16 (5): 821–847.
36. Зотов П.Б. Системная фармакотерапия хронического болевого синдрома при распространённом раке у больных пожилого возраста. *Научный форум. Сибирь*. 2016; 2 (2): 56-63.
37. Magee D.J., Jhanji S., Poulogiannis G., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pain in cancer patients: A systematic review and reappraisal of the evidence. *Br J Anaesth*. 2019; 123: 412–423.
38. Corder G., Castro D.C., Bruchas M.R., et al. Endogenous and exogenous opioids in pain. *Annu Rev Neurosci*. 2018; 41: 453–473.
39. Matsushita Y., Araki K., Omotuyi O., et al. Hdac inhibitors restore c-fibre sensitivity in experimental neuropathic pain model. *Br J Pharmacol*. 2013; 170 (5): 991–998.
40. Fernandes R., Mazzarello S., Majeed H., et al. Treatment of taxane acute pain syndrome (taps) in cancer patients receiving taxane-based chemotherapy – a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016; 24 (4): 1583–1594.
41. Muller M.W., Friess H., Koninger J., et al. Factors influencing survival after bypass procedures in patients with advanced pancreatic adenocarcinomas. *Am J Surg*. 2008; 195 (2): 221–228.
42. Paulson A.S., Tran Cao H.S., Tempero M.A., Lowy A.M. Therapeutic advances in pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144 (6): 1316–1326.
43. Cornman-Homonoff J., Holzwanger D.J., Lee K.S., et al. Celiac plexus block and neurolysis in the management of chronic upper abdominal pain. *Semin Intervent Radiol*. 2017; 34: 376–386.
44. Wong G.Y., Schroeder D.R., Carns P.E., et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291 (9): 1092–1099.
45. Nienhuijs S.W., van den Akker S.A., de Vries E., et al. Nationwide improvement of only short-term survival after

- resection for pancreatic cancer in the Netherlands. *Pancreas*. 2012; 41 (7): 1063–1066.
46. Winkelmuller M., Winkelmuller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg*. 1996; 85: 458–467.
47. Carvajal G., Dupouiron D., Seegers V., et al. Intrathecal drug delivery systems for refractory pancreatic cancer pain: Observational follow-up study over an 11-year period in a comprehensive cancer center. *Anesth Analg*. 2018; 126: 2038–2046.
48. Dupouiron D., Leblanc D., Demelliez-Merceron S., et al. Optimizing initial intrathecal drug ratio for refractory cancer-related pain for early pain relief. A retrospective monocentric study. *Pain Med*. 2019; 20: 2033–2042.
49. Wolny-Rokicka E., Sutkowski K., Grzadziel A., et al. Tolerance and efficacy of palliative radiotherapy for advanced pancreatic cancer: A retrospective analysis of single-institutional experiences. *Mol Clin Oncol*. 2016; 4: 1088–1092.
50. Morganti A.G., Trodella L., Valentini V., et al. Pain relief with short-term irradiation in locally advanced carcinoma of the pancreas. *J Palliat Care*. 2003; 19: 258–262.
51. Ebrahimi G., Rasch C.R.N., van Tienhoven G. Pain relief after a short course of palliative radiotherapy in pancreatic cancer, the Academic Medical Center (AMC) experience. *Acta Oncol*. 2018; 57: 697–700.
52. Buwenge M., Macchia G., Arcelli A., et al. Stereotactic radiotherapy of pancreatic cancer: A systematic review on pain relief. *J Pain Res*. 2018; 11: 2169–2178.
53. Ceyhan G.O., Bergmann F., Kadihasanoglu M., et al. Pancreatic neuropathy and neuropathic pain—a comprehensive pathomorphological study of 546 cases. *Gastroenterology*. 2009; 136: 177–186.
54. Ceyhan G.O., Bergmann F., Kadihasanoglu M., et al. Pancreatic neuropathy and neuropathic pain—a comprehensive pathomorphological study of 546 cases. *Gastroenterology*. 2009; 136: 177–186.
55. Denk F., McMahon S.B., Tracey I. Pain vulnerability: A neurobiological perspective. *Nature Neuroscience*. 2014; 17: 192.
56. Doehring A., Geisslinger G., Lotsch J. Epigenetics in pain and analgesia: An imminent research field. *Eur J Pain*. 2011; 15 (1): 11–16.
57. Matsushita Y., Araki K., Omotuyi O., et al. Hdac inhibitors restore c-fibre sensitivity in experimental neuropathic pain model. *Br J Pharmacol*. 2013; 170 (5): 991–998.
58. Niederberger E., Resch E., Parnham M.J., Geisslinger G. Drugging the pain epigenome. *Nature Reviews Neurology*. 2017; 13: 434.
59. Denk F., Crow M., Didangelos A., et al. Persistent alterations in microglial enhancers in a model of chronic pain. *Cell Rep*. 2016; 15 (8): 177–1781.

MODERN METHODS OF TREATING PAIN SYNDROME IN PANCREATIC CANCER

A.A. Zenkevich, A.I. Velcheva,
E.P. Garagasheva

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
City polyclinic №5, Tyumen, Russia
War Veterans Hospital, Tyumen, Russia

Abstract:

Pancreatic duct adenocarcinoma (APPG) is an aggressive malignant neoplasm that is still difficult to treat. Given the high mortality from this nosology, the role of simultaneous antitumor and supportive therapy increases in order to maximize the duration and quality of life of patients. Pain is widespread in patients with this disease and is most often associated with perineural invasion of the tumor, leading to neuropathic pain. Severe pain syndrome may also be associated with a side effect of chemo- and radiation therapy, which worsens the course of the main pain and complicates drug correction. In this review, recommendations are proposed regarding several ways to treat pain in pancreatic cancer, since opioid pain treatment strategies not only have significant side effects, but are not always able to eliminate the main causes of pain syndrome.

Keywords: pancreatic cancer, pain, pain relief, palliative care

Вклад авторов:

A.A. Zenkevich: разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи;

A.I. Velcheva: редактирование текста рукописи;

E.P. Garagasheva: редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

A.A. Zenkevich: study design development, writing and editing the text of the manuscript;

A.I. Velcheva: editing the text of the manuscript;

E.P. Garagasheva: editing the text of the manuscript.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 22.02.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 14.02.2023.

Для цитирования: Zenkevich A.A., Velcheva A.I., Garagasheva E.P. Современные способы лечения болевого синдрома при раке поджелудочной железы. *Академический журнал Западной Сибири*. 2023; 19 (1): 25-31. DOI: 10.32878/sibir.23-19-01(98)-25-31

For citation: Zenkevich A.A., Velcheva A.I., Garagasheva E.P. Modern methods of treating pain syndrome in pancreatic cancer. *Academic Journal of West Siberia*. 2023; 19 (1): 25-31. DOI: 10.32878/sibir.23-19-01(98)-25-31 (In Russ)