

## Прогностическая значимость инфузии трифосаденина для назначения антиконвульсантов у онкологических пациентов с интенсивной болью: проспективное наблюдательное исследование

А.Е. Карелов<sup>1,\*</sup>, А.А. Рязанкина<sup>1,2</sup>, В.А. Семкичев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

### Реферат

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Одним из ведущих симптомов в онкологической практике является интенсивная боль. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Оценка прогностической значимости применения внутривенной инфузии трифосаденина в отношении обезболивающей эффективности перорального назначения габапентина у онкологических пациентов с интенсивной болью на фоне применения неселективного ингибитора циклооксигеназы и слабого опиоида. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В настоящее проспективное обсервационное исследование вошли 34 онкологических пациента с интенсивной болью (4 балла и выше по вербально-цифровой шкале) на фоне приема неселективного ингибитора циклооксигеназы и слабого опиоида трамадола, набравшие 4 балла и более по шкале DN4, которая позволяет выявить нейропатический компонент. Инфузию 1% раствора трифосаденина проводили в темпе 35–45 мкг/кг/мин шприцевым дозатором в течение 110–160 мин. Габапентин назначали перорально 900 мг/сут. Интенсивность боли оценивали за 30 мин до начала внутривенной инфузии, через 30 мин после ее окончания и через 4 дня приема антиконвульсанта в дозе 900 мг/сут. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Статистически достоверная разница была получена между средними величинами интенсивности боли до инфузии трифосаденина и после нее ( $Z = 4,0$ ;  $p = 0,00006$  [ $t$ -критерий Уилкоксона]). Корреляционный анализ обнаружил статистически достоверную умеренную связь между значениями интенсивности боли после инфузии трифосаденина и перорального приема 900 мг/сут габапентина ( $t(N - 2) = 3,94$ ; теснота связи = 0,57 (умеренная связь);  $p < 0,0004$  —  $\rho$ -критерий Спирмена). Регрессионный анализ продемонстрировал

## Prognosis of adenosine triphosphate infusion for anticonvulsants efficacy in patients with intensive cancer pain: a prospective observational study

A.E. Karelov<sup>1,\*</sup>, A.A. Ryazankina<sup>1,2</sup>, V.A. Semkichev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

### Abstract

**INTRODUCTION:** Pain is a common symptom in cancer patients even when analgesics were given. **OBJECTIVE:** To assess the prognostic value of intravenous infusion of non-selective purine receptors agonist adenosine triphosphate for effectiveness of anticonvulsant gabapentin in cancer patients with moderate and severe pain who received non-selective inhibitor of cyclooxygenase plus weak opioid tramadol. **MATERIALS AND METHODS:** Thirty-four cancer patients with intensive pain were scheduled for the study. The intravenous infusion of adenosine triphosphate 35–45 mg · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> was performed within the period from 100 to 160 minutes. Then all patients were taken gabapentin (900 mg in three times daily). Pain was estimated 30 minutes before infusion, 30 minutes after infusion, and after taking 900 mg/day gabapentin for 4 days. Moreover, we studied prognostic significance of adenosine triphosphate infusion for the effectiveness of gabapentin administration. **RESULTS:** We revealed significant reduction of pain intensity after adenosine triphosphate infusion ( $Z = 4.0$ ;  $p < 0.0001$  — Wilcoxon signed rank test). The same result was obtained after taking of gabapentin for 4 days ( $Z = 4.9$ ;  $p < 0.0001$  — Wilcoxon signed rank test). Moreover, we found statistically moderate correlation link ( $t(N - 2) = 3.94$ ; closeness correlation = 0.57;  $p < 0.0004$  — Spearman's rank correlation coefficient) between pain intensity value after adenosine triphosphate infusion and taking of gabapentin. Regression analysis demonstrated satisfactory predictive ability of the resulting model ( $R^2 = 0.55$  (corrected  $R^2 = 0.53$ );  $F = 38.74$ ;  $p < 0.0001$ ). **CONCLUSIONS:** 1. Intravenous infusion of adenosine triphosphate may has significance for prognosis of taking anticonvulsant gabapentin effectiveness in cancer patients with moderate and severe

удовлетворительную прогностическую способность полученной модели ( $R^2 = 0,55$  (скорректированный  $R^2 = 0,53$ );  $F = 38,74$ ;  $p < 0,0001$ ). **Выводы:** 1. Внутривенная инфузия неселективного агониста пуриновых рецепторов трифосаденина может иметь значение для прогноза эффективности перорального приема антиконвульсанта у онкологических пациентов на фоне приема неселективного ингибитора циклооксигеназы и слабого опиоида. 2. Внутривенная инфузия неселективного агониста пуриновых рецепторов трифосаденина может значительно снизить интенсивность боли у онкологических пациентов на фоне приема неселективного ингибитора циклооксигеназы и слабого опиоида.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** трифосаденин, габапентин, трамадол, боль в онкологии, прогноз, внутривенная инфузия, анальгетики

\* *Для корреспонденции:* Карелов Алексей Евгеньевич — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: a.karelov@mail.ru

☑ *Для цитирования:* Карелов А.Е., Рязанкина А.А., Семкичев В.А. Прогностическая значимость инфузии трифосаденина для назначения антиконвульсантов у онкологических пациентов с интенсивной болью: проспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022;4:135–143. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-4-135-143>

📅 *Поступила:* 25.05.2022

📅 *Принята к печати:* 05.09.2022

📅 *Дата онлайн-публикации:* 28.10.2022

pain who received non-selective cyclooxygenase inhibitor plus weak opioid tramadol. 2. Intravenous infusion of adenosine triphosphate or taking anticonvulsant gabapentin may significantly reduce pain intensity in cancer patients who had weak effect of administration of non-selective inhibitor of cyclooxygenase plus weak opioid tramadol.

**KEYWORDS:** adenosine triphosphate, gabapentin, tramadol, cancer pain, prognosis, infusions, intravenous, analgesics

\* *For correspondence:* Aleksei E. Karelov — Dr. Med. Sci., professor of V.L. Vanevski anaesthesiology and reanimatology department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; e-mail: a.karelov@mail.ru

☑ *For citation:* Karelov A.E., Ryazankina A.A., Semkichev V.A. Prognosis of adenosine triphosphate infusion for anticonvulsants efficacy in patients with intensive cancer pain: a prospective observational study. Annals of Critical Care. 2022;4:135–143. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-4-135-143>

📅 *Received:* 25.05.2022

📅 *Accepted:* 05.09.2022

📅 *Published online:* 28.10.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-4-135-143

## Введение

Одним из ведущих симптомов в онкологической практике является боль, при этом частота интенсивной боли в популяции онкологических пациентов варьирует, по данным разных авторов, от 33 до 91 % [1, 2]. Как известно, интенсивная боль нарушает эмоциональную сферу пациента, его физическую и социальную активность и в целом значительно снижает качество его жизни [3]. Однако, несмотря на существование клинических рекомендаций во многих странах мира, неэффективность терапии боли в странах с развитой медициной отмечена у 39–59 % онкологических пациентов [4].

Нейропатическая боль как компонент болевого синдрома онкологических пациентов встречается часто [5] и может плохо поддаваться стандартной анальгетической терапии, включающей ингибиторы циклооксигеназы и сильные опиоиды [6]. Для усиления обезболивания к стандартной схеме рекомендуется добавлять анальгетические адьюванты, такие как антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, но наиболее часто назначают габапентиноиды габапентин и прегабалин [7].

Назначение габапентина онкологическим пациентам с болью нередко значительно улучшает их состояние, однако полноценный эффект препарата следует оценивать

через несколько дней приема, а при его плохой переносимости подбор дозы задерживается на несколько недель [8], что может обусловить негативную оценку работы врача-специалиста по лечению боли со стороны пациента и его родственников.

В конце прошлого столетия в научной литературе появились работы, продемонстрировавшие анальгетические свойства неселективных агонистов пуриновых рецепторов [9]. Впоследствии было показано, что активация тормозных A1 пуриновых рецепторов афферентных нейронов ведет к ингибированию проведения ноцицептивных импульсов и смягчению болевых ощущений [10]. Было также установлено, что анальгетический эффект достигается при скорости инфузии, равной 35–50 мкг/кг/мин в течение 45–60 мин [11].

При изучении обезболивающих свойств неселективных агонистов пуриновых рецепторов исследователями была продемонстрирована их эффективность в качестве анальгетика в периоперационном периоде [12], у пациентов с хронической нейропатической болью [13], в онкологии [14]. Кроме того, было выявлено, что этот класс фармакологических средств обладает свойствами антиконвульсанта [15]. Принимая во внимание вышесказанное, сделано предположение о том, что внутривенная инфузия неселективного агониста пуриновых рецепторов трифосаденина может сыграть роль прогностического критерия эффективности перорально принимаемого антиконвульсанта габапентина у онкологических пациентов с интенсивной болью.

Таким образом, поиск новых способов индивидуального подбора схем обезболивания у онкологических пациентов с интенсивной болью представляется актуальной практической задачей.

**Цель исследования** — оценка прогностической значимости применения внутривенной инфузии трифосаденина в отношении обезболивающей эффективности перорального назначения габапентина у онкологических пациентов с жалобами на боль высокой или средней степени интенсивности на фоне применения неселективного ингибитора циклооксигеназы и слабого опиоида.

## Материалы и методы

В настоящее проспективное обсервационное перекрестное исследование вошли 34 взрослых онкологических пациента, предъявлявшие жалобы на боль высокой или средней степени интенсивности (4 балла и выше по вербально-цифровой шкале) на фоне схемы обезболивания, включавшей неселективный ингибитор циклооксигеназы и слабый опиоид трамадол. Эти пациенты страдали запущенными формами солидных опухолей, мелкоклеточным раком легкого, лимфопролиферативными заболеваниями и др.; части из них проводили неоадьювантную лучевую и/или полихимиотерапию в качестве подготовки к хирургическому лечению или специфическое противоопухолевое лечение, если оперативное вмешательство не планировалось. Болевые ощущения определялись в регионах роста опухоли и/или ее метастазов, которые локализовались в грудной и брюшной полостях, забрюшинном пространстве, области таза, тканях конечностей. Протокол исследования был одобрен локальными этическими комитетами (ЛЭК) ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол № 10 от 02.11.2011) и ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (протокол № 2 от 10.04.2014).

В табл. 1 показано распределение пациентов по полу и возрасту.

Все пациенты обезболивались с помощью одного из препаратов группы неселективных ингибиторов циклооксигеназы (кеторолак по 30 мг 2 р./сут внутримышечно или кетопрофен по 100 мг 2 р./сут внутримышечно) и слабый опиоидный агонист трамадол (по 100 мг 3 р./сут внутримышечно). Применение какого-либо варианта нейроаксиальной блокады во всех случаях было признано либо противопоказанным из-за инфекционного процесса, либо нецелесообразным из-за большой распространенности болевых ощущений.

У каждого пациента была проанализирована вероятность наличия нейропатического компонента болевого синдрома. С этой целью применяли шкалу DN4 [16], валидизированную для применения в РФ. В тех случаях, когда насчитывали 4 балла и более, принимали

**Таблица 1.** Распределение пациентов по полу и возрасту

**Table 1.** Distribution of patients by gender and age

Группы	Число пациентов, <i>n</i>	Средний возраст, лет [ <i>M</i> ± <i>SD</i> ]
Мужчины	13	67,4 ± 9,4
Женщины	21	55,7 ± 14,1
Всего	34	60,3 ± 13,6
<i>M</i> ± <i>SD</i> — среднее ± стандартное отклонение.		

за правильную гипотезу о том, что у пациента имеет место нейропатический компонент болевого синдрома, а значит, схему обезболивания следовало дополнить назначением препарата из группы антиконвульсантов.

Таким образом, критериями включения в исследование являлись:

- боль средней или высокой интенсивности (от 4 до 9 баллов) по вербально-цифровой шкале, связанная с онкологическим заболеванием, на фоне применения неселективного ингибитора циклооксигеназы и слабого опиоида;
- наличие нейропатического компонента болевого синдрома (4 балла и более при использовании шкалы DN4);
- согласие пациента на продолжение применения одного из ингибиторов циклооксигеназы и трамадола;
- согласие пациента на применение инфузии раствора трифосаденина;
- согласие пациента на ежесуточный прием 900 мг габапентина.

К критериям невключения были отнесены:

- противопоказание к внутривенному введению раствора трифосаденина;
- противопоказание к применению антиконвульсанта габапентина;
- послеоперационный период хирургического лечения онкологического заболевания;
- когнитивные нарушения, препятствовавшие проведению анализа наличия нейропатического компонента болевого синдрома и оценке интенсивности боли;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Критериями исключения считали:

- невозможность приема габапентина в суточной дозе 900 мг;
- отказ пациента от участия в уже начавшемся исследовании.

Внутривенную инфузию трифосаденина проводили в палате профильного отделения или в процедурном кабинете на кушетке. После катетеризации периферической вены налаживали инфузионную систему и начинали вливание 0,9% раствора натрия хлорида с минимальной скоростью. Затем подсоединяли линию с 1% раствором трифосаденина; последний вводили со скоростью 35–45 мкг/кг/мин шприцевым дозатором в течение 110–160 мин.

Интенсивность боли оценивали с помощью вербально-цифровой шкалы в диапазоне от 0 (нет боли) до 10 баллов (боль максимальной интенсивности). Оценку интенсивности боли производили за 30 мин до начала процедуры и через 30 мин после ее окончания. Учитывая спектр побочных эффектов инфузии трифосаденина, во время процедуры контролировали частоту сердечных сокращений и сатурацию гемоглобина кислородом в пульсирующем потоке с помощью портативного пульсоксиметра,

но ни у кого из пациентов никаких побочных эффектов после применения инфузии трифосаденина выявлено не было.

После восстановления интенсивности боли до исходной величины назначали перорально антиконвульсант габапентин в суточной дозе 900 мг, разделенной на три приема, при этом первую капсулу пациент принимал на ночь. При возникновении избыточной сонливости снижали разовую дозу в 2–3 раза с последующим ее наращиванием до 300 мг с интервалами, равными 2–3 сут. Однако одна пациентка выбыла из исследования из-за плохой переносимости габапентина в виде избыточной сонливости и обстипации, поэтому ее данные не учитывались при обработке полученного материала. Эффективность габапентина оценивали после 4 сут его регулярного приема в дозе 900 мг/сут.

### Статистический анализ

После получения результатов и формирования электронной матрицы статистическая обработка данных была произведена в среде программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для статистического анализа был использован непараметрический критерий — *t*-критерий Уилкоксона (Wilcoxon signed rank test) для связанных выборок. При выполнении корреляционного анализа значений интенсивности боли после применения различных методов обезболивания применяли *ρ*-критерий Спирмена (Spearman rank correlation coefficient). Для характеристики силы связи использовали шкалу Чеддока—Снедекора (Chaddock—Snedecor scale). Кроме того, был выполнен регрессионный анализ с построением модели регрессии и выводением уравнения регрессии.

### Результаты исследования

При статистическом анализе полученных результатов была выявлена достоверная разница между средними величинами интенсивности боли до инфузии трифосаденина и после нее ( $Z = 4,0$ ;  $p = 0,00006$  [*t*-критерий Уилкоксона]). На рис. 1 представлены графики положения медианы интенсивности боли, квартильный доверительный интервал (25–75%) и границы крайних — минимального и максимального — значений, которые оценивали до и после инфузии трифосаденина.

Прием габапентина позволил добиться положительного результата у 82,4% (28 из 34) пациентов. Анализ полученных данных выявил статистически достоверную разницу интенсивности боли до и после четырехдневного приема 900 мг габапентина ежесуточно ( $Z = 4,9$ ;  $p = 0,000001$  [*t*-критерий Уилкоксона]). На рис. 2 представлены графики положения медианы интенсивности боли, квартильный доверительный интервал (25–75%)

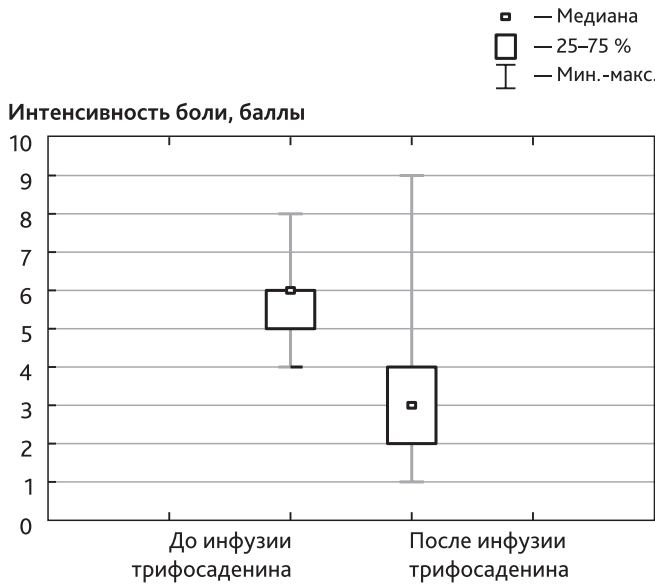


Рис. 1. Сравнение интенсивности боли по вербально-цифровой шкале у пациентов ( $n = 34$ ) до и после внутривенной инфузии трифосаденина

Fig. 1. Comparison of pain score on a verbal-digital scale in patients ( $n = 34$ ) before and after the adenosine triphosphate infusion

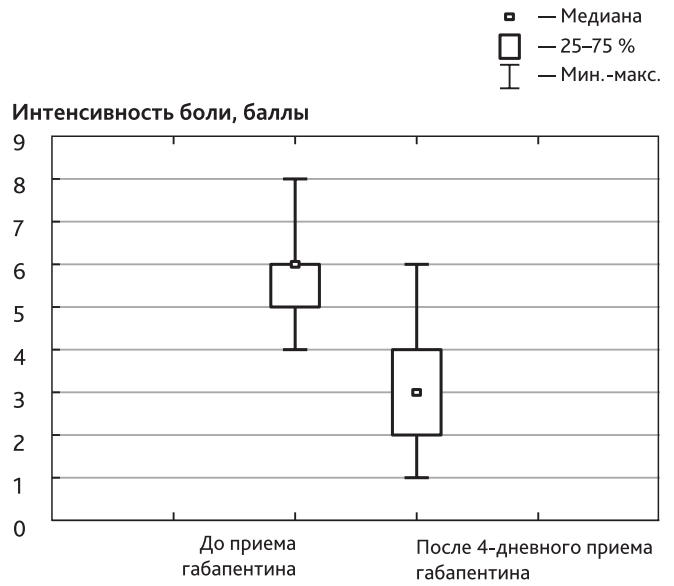


Рис. 2. Сравнение интенсивности боли по вербально-цифровой шкале у пациентов ( $n = 34$ ) до и после четырехдневного перорального приема габапентина в дозе 900 мг/сут

Fig. 2. Comparison of pain score on a verbal-digital scale in patients ( $n = 34$ ) before and after taking 900 mg daily gabapentin for 4 days ( $n = 34$ )

и границы крайних — минимального и максимального — значений, которые оценивали до и после четырех дней приема 900 мг габапентина.

При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически достоверная корреляционная связь между значениями интенсивности боли после инфузии

трифосаденина и перорального приема 900 мг/сут габапентина ( $t(N - 2) = 5,82$ ; теснота связи = 0,72 (сильная связь);  $p = 0,000002$  [ $\rho$ -критерий Спирмена]). На рис. 3 представлены графики корреляционного анализа между эффективностью инфузии трифосаденина и обезболивающим действием перорального приема габапентина.

Таблица 2. Динамика интенсивности боли до и после инфузии трифосаденина

Table 2. Pain intensity dynamics before and after adenosine triphosphate infusion

Точка исследования	$M \pm SD$	Me	Q1-Q3	Минимальное/максимальное значение
До инфузии	$5,5 \pm 0,9$	6,0	5,0-6,0	2,0/7,0
После инфузии	$3,5 \pm 2,0$	3,0	2,0-4,0	1,0/9,0

$M \pm SD$  — среднее  $\pm$  стандартное отклонение; Me — медиана; Q1-Q3 — первый и третий квартили.

Таблица 3. Динамика интенсивности боли до и после четырехдневного перорального приема габапентина в суточной дозе 900 мг

Table 2. Dynamics of pain intensity before and after four days of oral administration of gabapentin at a daily dose of 900 mg

Точка исследования	$M \pm SD$	Me	Q1-Q3	Минимальное/максимальное значение
До приема	$5,5 \pm 0,9$	6,0	5,0-6,0	2,0/7,0
После четырехдневного приема	$3,1 \pm 1,4$	3,0	2,0-4,0	1,0/6,0

$M \pm SD$  — среднее  $\pm$  стандартное отклонение; Me — медиана; Q1-Q3 — первый и третий квартили.



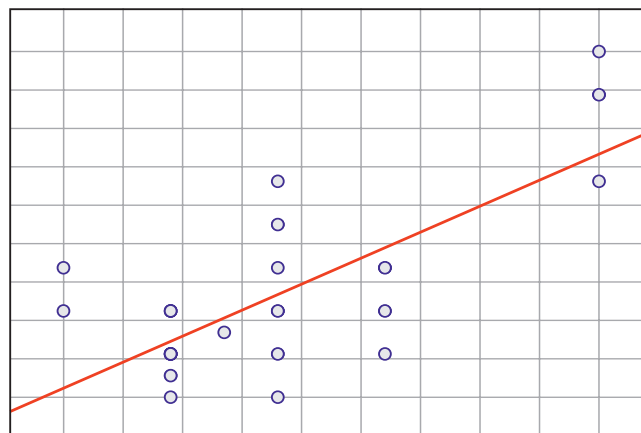
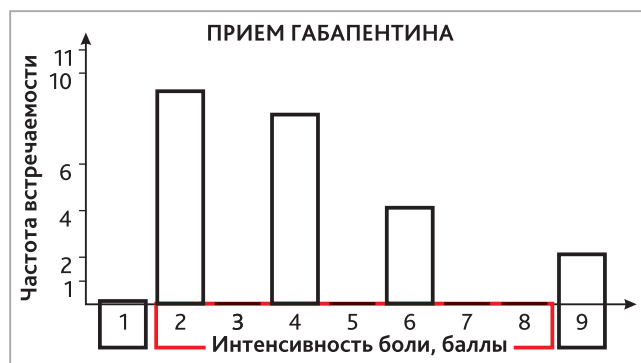
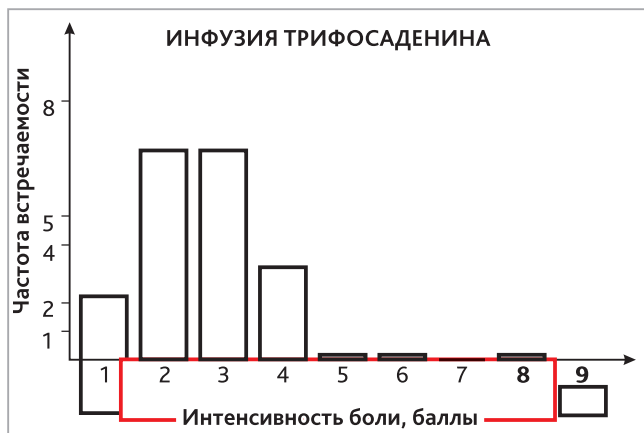


Рис. 3. Результат корреляционного анализа между интенсивностью боли после инфузии трифосаденина и после четырехдневного перорального приема 900 мг габапентина ( $n = 34$ )

Fig. 3. Analysis of correlations between pain intensity value after triphosadenine infusion and taking 900 mg daily gabapentin for 4 days ( $n = 34$ )

При проведении регрессионного анализа и построении регрессионной модели были выявлены  $R^2 = 0,55$  (скорректированный  $R^2 = 0,53$ );  $F = 38,74$ ;  $p < 0,0001$  (рис. 4). Таким образом, регрессионный анализ продемонстрировал удовлетворительную прогностическую способность полученной модели и уравнения регрессии.

## Обсуждение

Лечение боли у пациентов с онкологическим заболеванием может быть сложной клинической задачей [17]. Множественность механизмов развития боли, индивидуальность сочетания механизмов развития боли, особенности ментального статуса, недоступность подходящих фармакологических препаратов или методов анальгезии, недостаточная подготовка врача по проблемам обезболивания — вот неполный список причин случаев неудовлетворительного качества терапии боли [18].

Всемирно признанный подход к выбору схемы обезболивающей терапии заключается в применении шкалы, названной анальгетической лестницей Всемирной органи-

зации здравоохранения (ВОЗ), когда в зависимости от интенсивности боли должен быть назначен препарат той или иной группы. При этом из-за того, что интенсивность боли лежит в основе принятия решения, механизмы развития боли у конкретного пациента остаются без внимания. Поэтому анальгетическая лестница ВОЗ была модифицирована (допускалось усиление обезболивающей схемы посредством включения в ее состав анальгетических адъювантов), однако подход к назначению этих препаратов не определен с достаточной мерой стандартизации [19].

Одним из классов анальгетических адъювантов являются антиконвульсанты. Их эффективность при болевом синдроме у онкологических пациентов продемонстрирована многими исследовательскими группами [20, 21]. Тем не менее остается ряд нерешенных вопросов, в частности, в какой популяции онкологических пациентов с болью следует назначать антиконвульсанты и в какой момент времени.

Одним из существенных недостатков антиконвульсантов, применяемых для лечения боли, является значительная продолжительность периода времени от начала приема до возможности полноценного заключения об анальгетической эффективности препарата у конкретного пациента. В настоящей работе был предложен

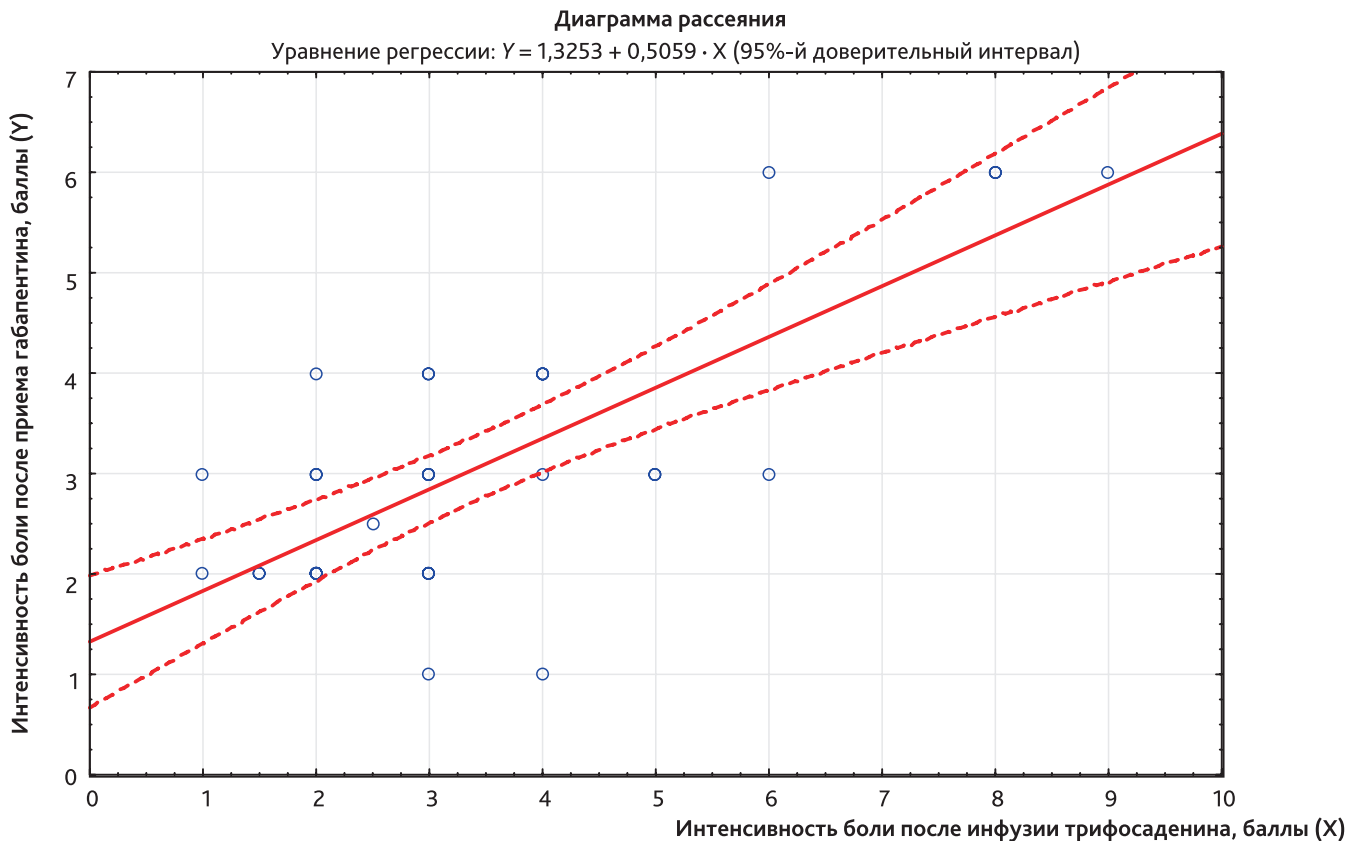


Рис. 4. Результат регрессионного анализа значений интенсивности боли после инфузии трифосаденина и после четырехдневного перорального приема 900 мг габапентина

Fig. 4. Regression analysis of pain intensity value after adenosine triphosphate infusion after taking 900 mg daily gabapentin for 4 days

метод быстрой оценки эффективности антиконвульсанта габапентина при интенсивной онкологической боли на фоне применения неселективного ингибитора циклооксигеназы и трамадола. Метод заключался во внутривенной инфузии препарата трифосаденина с антиконвульсивными и обезболивающими эффектами, развивающимися через 1 ч от начала введения. В результате инфузии трифосаденина в течение приблизительно 60 мин был достигнут хороший уровень обезболивания, который проявил высокую корреляционную связь с эффектом ежедневного перорального приема 900 мг габапентина, что доказывает клиническую значимость предложенного метода.

Инфузия трифосаденина, как показано в настоящей работе, является эффективным способом обезболивания у онкологических пациентов. Однако отсутствие неинъекционных лекарственных форм и краткосрочность эффекта этого препарата не позволяют говорить сегодня о значимых перспективах длительного его применения при хронических болевых синдромах. Поэтому главное клиническое значение данного препарата в настоящее время видится, с одной стороны, в лечении вариантов острой боли, а с другой — в использовании его в качестве тестирующего препарата. И поэтому следу-

ет подчеркнуть, что результаты этого исследования демонстрируют возможность практического воплощения концепции анальготестирования [22].

Кроме того, следует отметить, что в выбранной популяции онкологических пациентов неэффективность инфузии трифосаденина была отмечена в 10 (29,4%) случаях, а ежедневного перорального приема 900 мг габапентина — у 6 (17,6%) человек; при этом все эти пациенты по шкале DN4 набрали от 4 до 7 баллов. Интересно, что пуриновый агонист оказался эффективнее антиконвульсанта у 4 пациентов, а габапентин действеннее трифосаденина в 7 наблюдениях.

Однако подход, применявшийся в исследовании, имеет ограничения для практической работы:

- инфузию трифосаденина пока еще нельзя применять в клинике для лечения боли и в качестве антиконвульсанта из-за отсутствия в инструкции для применения таких показаний (настоящее исследование выполнено после одобрения этическим комитетом);
- при работе с трифосаденином в исследовательских целях следует учитывать противопоказания: слабость синусного узла, блокады атриовентрикулярного соединения, брадикардия, артериальная

гипотензия, бронхообструктивные синдромы, нарушения пуринового обмена и др. [23].

Несмотря на отсутствие в данном исследовании осложнений, необходимо понимать, что при использовании производных АТФ безопаснее применять мониторинг электрокардиограммы.

В связи с тем что работа выполнена на небольшом объеме выборки, для полноценного заключения о точности прогноза необходимо проведение широкомасштабного исследования.

В заключение следует отметить, что результаты настоящей работы продемонстрировали возможность прогноза эффективности перорального приема антиконвульсантов при лечении болевого синдрома у онкологических пациентов, принимающих неселективный ингибитор циклооксигеназы и слабый опиоид, с помощью предшествующей инфузии неселективного агониста пуриновых рецепторов трифосаденина.

## Заключение

1. Внутривенная инфузия неселективного агониста пуриновых рецепторов трифосаденина может иметь значение для прогноза эффективности перорального приема антиконвульсанта у онкологических пациентов на фоне приема неселективного ингибитора циклооксигеназы и слабого опиоида.
2. Внутривенная инфузия неселективного агониста пуриновых рецепторов трифосаденина

## ORCID авторов:

Карелов А.Е. — 0000-0003-4401-1599  
 Рязанкина А.А. — 0000-0001-7195-6307  
 Семкичев В.А. — 0000-0001-7402-672X

## Литература/References

- [1] International Association for the Study of Pain. IASP. Cancer Pain URL: <https://www.iasp-pain.org/GlobalYear/CancerPain> (accessed May 20, 2022)
- [2] Laws & Regulations Database of The Republic of China (2014). Regulations for Cancer Care Quality Assurance Measures. Laws & Regulations Database of The Republic of China. URL: <https://law.moj.gov.tw/ENG/LawClass/LawAll.aspx?pcode=L0070016> (accessed May 20, 2022)
- [3] Lin C.C., Lai Y.L., Ward S.E. Effect of cancer pain on performance status, mood states, and level of hope among Taiwanese cancer patients. *J Pain Symptom Manag.* 2003; 25(1): 29–37. DOI: 10.1016/S0885-3924(02)00542-0
- [4] Deandrea S., Montanari M., Moja L., Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol.* 2008; 19(12): 1985–91. DOI: 10.1093/annonc/mdn419
- [5] García de Paredes M.L., del Moral González F., Martínez del Prado P., et al. First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients. Results of the On-study. *Ann Oncol.* 2011; 22(4): 924–30. DOI: 10.1093/annonc/mdq449
- [6] Rayment C., Hjermstad M.J., Aass N., et al. Neuropathic cancer pain: prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat Med.* 2013; 27(8): 714–21. DOI: 10.1177/0269216312464408

может значимо снизить интенсивность боли у онкологических пациентов на фоне приема неселективного ингибитора циклооксигеназы и слабого опиоида.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Author contribution.** All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Этическое утверждение.** Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол № 10 от 02.11.2011) и локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ (протокол № 2 от 10.04.2014).

**Ethics approval.** This study was approved by the local Ethical Committee of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (reference number: 10-02.11.2011) and by the local Ethical Committee of N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology (reference number: 2-10.04.2014).



- [7] *Finnerup N.B., Sindrup S.H., Jensen T.S.* The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010; 150(3): 573–81. DOI: 10.1016/j.pain.2010.06.019
- [8] *Chen D.L., Li Y.H., Wang Z.J., Zhu Y.K.* The research on long-term clinical effects and patients' satisfaction of gabapentin combined with oxycotin in treatment of severe cancer pain. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(42): e5144. DOI: 10.1097/MD.0000000000005144
- [9] *Sollevi A.* Adenosine infusion during isoflurane-nitrous oxide anaesthesia: indications of perioperative analgesic effect. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992; 36(6): 595–9.
- [10] *Reeve A.J., Dickenson A.H.* The roles of spinal adenosine receptors in the control of acute and more persistent nociceptive responses of dorsal horn neurons in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol*. 1995; 116: 2221–8.
- [11] *Belfrage M., Sollevi A., Segerdahl M., et al.* Systemic adenosine infusion alleviates spontaneous and stimulus evoked pain in patients with peripheral neuropathic pain. *Anesth Analg*. 1995; 81(4): 713–7. DOI: 10.1097/00000539-199510000-00010
- [12] *Lynch M.E., Clark A.J., Sawynok J.* Intravenous adenosine alleviates neuropathic pain: a double blind placebo controlled crossover trial using an enriched enrolment design. *Pain*. 2003; 103(1–2): 111–7. DOI: 10.1016/s0304-3959(02)00419-0
- [13] *Карелов А.Е.* Сравнение потребности в миорелаксантах во время абдоминальных операций на фоне пуриновой или опиоидной анальгезии. Эфферентная терапия. 2010; 16(4): 47–50. [Karelov A.E. Comparison of the need for muscle relaxants during abdominal surgery on the background of purine or opioid analgesia. *Efferentnaya terapiya*. 2010; 16(4): 47–50. (In Russ)]
- [14] *Карелов А.Е., Рязанкина А.А., Хохлова Е.А., Васильева Г.Н., Семкичев В.А.* Применение инфузии трифосаденина у онкологических пациентов с болью: пилотное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021; 4: 115–121. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-4-115-121 [Karelov A.E., Ryazankina A.A., Khokhlova E.A., Vasilieva G.N., Semkichev V.A. Adenosine triphosphate infusion in patients with cancer pain: a pilot study. *Annals of Critical Care*. 2021; 4: 115–121. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-4-115-121 (In Russ)]
- [15] *Boison D.* Adenosine and epilepsy: from therapeutic rationale to new therapeutic strategies. *Neuroscientist*. 2005; 11: 25–36. DOI: 10.1177/1073858404269112
- [16] *Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., et al.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005; 114(1–2): 29–36. DOI: 10.1016/j.pain.2004.12.010
- [17] *Осипова Н.А.* Современные тенденции в науке и практике лечения боли. Анестезиология и реаниматология. 2014; 2: 26–32. [Osipova N.A. Modern global tendencies in the research and practice of pain treatment trends in world science and practice of pain treatment. *Anaesthesiology and reanimatology*. 2014; 2: 26–32. (In Russ)]
- [18] *Карелов А.Е.* Современные представления о механизмах боли. Анестезиология и реаниматология. 2020; 6: 88–95. DOI: 10.17116/anaesthesiology202006187 [Karelov A.E. Modern concepts of pain mechanisms. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology or Anesthesiologiya and reanimatologiya*. 2020; 6: 88–95. DOI: 10.17116/anaesthesiology202006187 (In Russ)]
- [19] *Yang J., Bauer B.A., Wahner-Roedler D.L., et al.* The Modified WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Chronic Non-Cancer Pain? *J Pain Res*. 2020; 13: 411–7. DOI: 10.2147/JPR.S244173
- [20] *Caraceni A., Zecca E., Bonezzi C.* Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol*. 2004; 22(14): 2909–17. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.141
- [21] *Хусаинова И.И., Баялиева А.Ж., Браун М.К.* Современные подходы к лечению послеоперационной боли в онкогинекологии. Вестник интенсивной терапии. 2017; 4: 13–8. [Khusainova I.I., Bayaliyeva A.Z., Braun M.K. Modern approach to postoperative pain treatment in oncogynecology. *Intensive care herald*. 2017; 4: 13–8. (In Russ)]
- [22] *Карелов А.Е.* Принципы анальготестирования в клинической альгологии Вестник интенсивной терапии. 2014; 3: 34–7. [Karelov A.E. The analgotesting principles in clinical algology. *Intensive care herald*. 2014; 3: 34–7. (In Russ)]
- [23] *Карелов А.Е., Семенов Д.А., Патлай И.В., Федорова Т.Н.* Пуриновая анальгезия во время хирургических вмешательств: побочные эффекты и осложнения. Медлайн.ру [Электронный ресурс]. 2011; 12(4): 353–63. [Karelov A.E., Semenov D.A., Patlay I.V., Fedorova T.N. Purine analgesia during surgery: noxious effects and complications. *Medline.ru [Elektronnyj resurs]*. 2011; 12(4): 353–63. (In Russ)]