

Можем ли мы улучшить качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом?

М.М. Константинова¹, Р.М. Палтуев^{1, 2}

¹Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Мария Михайловна Константинова svbmmk@mail.ru

Многие пациенты с различной локализацией злокачественных новообразований не только при распространенных стадиях заболевания, но и на этапах диагностики, проведения и после завершения противоопухолевого лечения нуждаются в противоболевой терапии, направленной на купирование хронического болевого синдрома. Новые лекарственные средства с высокой эффективностью, меньшей частотой и степенью проявления нежелательных эффектов критически важны для повышения качества жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом.

Тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид) – высокоспецифичный агонист μ 1-опиоидных рецепторов – инновационный отечественный тетрапептидный препарат для подкожного введения, не имеющий аналогов за рубежом. В статье обсуждаются результаты оценки его эффективности, безопасности и возможности повышения качества жизни больных по данным клинических исследований I–III фазы.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, злокачественные новообразования, инновационные противоболевые препараты, селективные агонисты μ 1-опиоидных рецепторов, Тафалгин, тетрапептиды

Для цитирования: Константинова М.М., Палтуев Р.М. Можем ли мы улучшить качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом? Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):90–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-90-98

Cancer patients with chronic pain syndrome: can we improve their quality of life?

M.M. Konstantinova¹, R.M. Paltuev^{1, 2}

¹Russian Society of Oncomammalogists; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Mariya Mikhaylovna Konstantinova svbmmk@mail.ru

Many patients with different malignancies require analgesic therapy not only at advanced stages of the disease, but also during their diagnosis and treatment, as well as after treatment completion to ensure pain relief. New highly effective painkillers with a lower adverse event burden are critical to improve the quality of life of cancer patients with chronic pain syndrome.

Tafalgin (tyrosyl-arginyl-phenylalanyl-glycinamide) is a highly specific μ 1-opioid receptor agonist. It is an innovative Russian drug for subcutaneous administration, which has no analogues abroad. This article discusses the results of phase I–III clinical trials assessing tafalgin efficacy, safety, and potential to improve patients' quality of life.

Keywords: chronic pain syndrome, cancer, novel analgesics, selective μ 1-opioid receptor agonist, Tafalgin, tetrapeptides

For citation: Konstantinova M.M., Paltuev R.M. Cancer patients with chronic pain syndrome: can we improve their quality of life? Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(1):90–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-90-98

Терапия пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований как при первичном метастатическом процессе, так и при рецидиве/прогрессировании заболевания после ранее проведенного лечения прежде всего направлена на достижение 2 основных целей: увеличения продолжительности жизни пациента и улучшения или сохранения ее качества. При этом особо подчеркивается необходимость использования эффективных и в то же время демонстрирующих меньшую частоту развития нежелательных явлений методов и средств лекарственной противоопухолевой терапии.

При обсуждении тактики лечения пациентов в рамках онкологического консилиума врачи-специалисты, как правило, основное внимание уделяют обсуждению различных вариантов противоопухолевой терапии в аспекте ожидаемой ее эффективности и возможного развития нежелательных эффектов, с определением их спектра и частоты. Безусловно, обсуждаются и даются рекомендации по оптимальной поддерживающей терапии, направленной на предупреждение или уменьшение степени выраженности нежелательных эффектов противоопухолевого лечения. Однако следует признать, что до настоящего времени в протоколах консилиумов, врачебных комиссий, официальных рекомендациях медицинских учреждений различного уровня, касающихся выработки тактики лечения пациента со злокачественным новообразованием и болевым синдромом, редко присутствует раздел, посвященный рекомендациям по терапии хронической боли, хотя несмотря на тенденцию к менее агрессивному лечению пациентов при поздних стадиях заболевания, использование системной противоопухолевой терапии в этом периоде остается относительно неизменным, и даже в конце жизни большинство пациентов злокачественными новообразованиями получают системную терапию вместо паллиативной помощи.

Опыт повседневной клинической практики убеждает в том, что многие пациенты с различной локализацией злокачественных новообразований не только при распространенных стадиях заболевания, но и на этапах диагностики, противоопухолевой терапии и наблюдения после ее завершения нуждаются в проведении адекватной противоболевой терапии, направленной на уменьшение острого и хронического болевого синдрома.

Согласно публикациям, уже на начальных стадиях развития заболевания в 35–50 % наблюдений пациенты предъявляют жалобы на боли различного характера и интенсивности. При прогрессировании заболевания число наблюдений возрастает до 75 %, в терминальной стадии – до 95–100 % [1, 2].

Причинами развития хронического болевого синдрома в 90 % наблюдений являются первичная опухоль, ее метастазы, проведение противоопухолевой

терапии; в 70 % – поражение костей и надкостницы, прорастание опухоли, компрессия нервных структур, обструкция протоков, сосудов или поражение слизистых оболочек; в 20 % – проведение диагностических, лечебных процедур; в 10 % – паранеопластический процесс; в 3 % – пролежни, запоры, спазм гладких мышц [2]. Следует помнить, что развитие хронического болевого синдрома может быть обусловлено не одной, а сразу несколькими причинами.

Таким образом, хронический болевой синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями – один из наиболее распространенных и тяжелых синдромов, не только причиняющих физические и эмоциональные страдания, существенно снижающих качество жизни пациента, но и косвенно отражающихся на качестве жизни лиц, осуществляющих уход за пациентом, поскольку боль не только снижает качество жизни, но и лишает пациента и его близких надежды на положительный исход терапии.

Разработка новых лекарственных средств, для которых свойственна высокая эффективность и одновременно меньшая частота и степень проявления нежелательных эффектов, критически важна для повышения качества жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом.

Одно из направлений современной фармакотерапии болевого синдрома при злокачественных новообразованиях – создание и внедрение в клиническую практику новых, эффективных и безопасных лекарственных средств, механизм действия которых отличается от такового анальгетиков, уже используемых в клинической практике и предназначенных для адекватного контроля боли, в том числе хронического болевого синдрома [3, 4].

Поиск селективных молекул, которые взаимодействуют с $\mu 1$ -опиоидными рецепторами, но лишены многих нежелательных явлений опиоидов, привел к созданию в России инновационного анальгетика Тафалгина, не имеющего аналогов за рубежом. Тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид) – высокоспецифичный агонист $\mu 1$ -опиоидных рецепторов – инновационный отечественный тетрапептидный препарат для подкожного введения.

Фармакологическая активность присуща непосредственно исходной молекуле действующего вещества, которая взаимодействует как с периферическими, так и с центральными $\mu 1$ -опиоидными рецепторами, преимущественно оказывая воздействие на спинальном уровне.

После связывания Тафалгина с $\mu 1$ -опиоидными рецепторами происходит высвобождение G-белкового комплекса, что, в свою очередь, приводит к уменьшению выброса нейротрансмиттеров клеткой. Снижение выброса нейротрансмиттеров происходит за счет

снижения количества производимого циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), закрытия кальциевых и открытия калиевых каналов, что снижает прохождение болевого сигнала в ноцицепторах. Тафалгин активирует антиноцицептивную систему и таким образом нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях центральной нервной системы, изменяет интенсивность восприятия боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга.

Важно подчеркнуть, что связь Тафалгина с опиоидными рецепторами обратима, что существенно снижает риск гиперактивации опиоидных рецепторов и развития нежелательных явлений.

В клинических исследованиях I и II фазы показан сопоставимый с анальгетическим эффектом морфина противоболевой эффект Тафалгина при назначении в дозах 4 мг 1–3 раза в сутки или 2 мг преимущественно 2 раза в сутки, подкожно, при благоприятном профиле безопасности [5].

Преимущество Тафалгина при подкожном введении — быстрая абсорбция препарата, не превышающая 30 мин, что обеспечивает достижение противоболевого эффекта в короткий временной срок. Не менее важны и отсутствие кумуляции препарата в организме и эквивалентный потенциал 1:3 относительно морфина [5].

Оценке эффективности и безопасности Тафалгина у взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом в сравнении с морфином посвящено открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы [6]. Исследование проведено в 5 клинических центрах России (г. Москва, Санкт-Петербург, Смоленск, Чебоксары, Кострома) в полном соответствии с законодательством Российской Федерации и Международными требованиями к проведению клинических исследований и принципами статистической обработки полученных результатов [7–11].

В исследовании приняли участие 179 пациентов: 116 мужчин и 63 женщины, в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст — $57,0 \pm 8,93$ года), с общим статусом по шкале ECOG < 2 и ожидаемой продолжительностью жизни более 3 мес. У всех пациентов ранее диагностированы злокачественные новообразования различной локализации и хронический болевой синдром, обусловленный самим заболеванием и/или последствиями ранее проведенной терапии. Локализация первичного опухолевого очага: предстательная железа (13,79 %), кишечник (13,97 %), молочная железа (12,29 %), легкое (11,17 %), желудок (7,26 %), почки (5,59 %), шейка матки (5,03 %), другие локализации — 31,08 % наблюдений.

Критерии включения в клиническое исследование: наличие у пациента некупированного болевого синдрома (без учета эпизодов прорывных болей или иной

причины, не связанной с постоянной болью) на фоне применения слабых опиоидных анальгетиков (кодеин, трамадол) \pm парацетамол или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) \pm адъювантные лекарственные средства или низких доз сильных опиоидов \pm парацетамол; интенсивность боли — 4–7 баллов (по 10-балльной шкале NRS) в период 72 ч до скрининга и на момент рандомизации; ожидаемая продолжительность жизни — более 3 мес; общая оценка по шкале ECOG ≤ 2 баллов; возможность госпитализации на период подбора доз Тафалгина, морфина. Все пациенты, помимо согласия на участие в исследовании, дали согласие на использование методов контрацепции на протяжении всего периода исследования и 3 мес после завершения участия в нем.

Гиперчувствительность к любому из компонентов Тафалгина/морфина; невозможность введения лекарственных средств подкожно или внутримышечно; нарушение акта глотания в период скрининга, за исключением случаев компенсации (гастростомы); необходимость проведения лучевой и/или химиотерапии за исключением гормональной и/или таргетной терапии, метронормной химиотерапии, иммунотерапии в период скрининга и/или подбора дозы; опиоидная и/или алкогольная зависимость в анамнезе; кахексия (индекс массы тела ≤ 18 кг/м²); неспособность выполнять требования протокола исследования; участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней до скрининга; острые и неотложные состояния и/или обострения хронических заболеваний, потенциально влияющие на исследование (в перечне более 30 нозологий), служили критериями исключения.

Допускалось использование НПВС, антиконвульсантов, антидепрессантов, анксиолитиков, местных анестетиков, миорелаксантов центрального действия, спазмолитиков. Напротив, проведение терапии/процедур наркотическими анальгетиками, трамаолом, неопиоидными анальгетиками, содержащими парацетамол и/или анальгин, лучевая терапия с целью обезболивания в период исследования не разрешались.

Рандомизация пациентов проведена в 2 лечебные группы в соотношении 2:1 после завершения обследования пациентов и проверки их соответствия критериям включения/исключения. В 1-й группе ($n = 120$) с целью обезболивания использовали Тафалгин в индивидуально подобранной дозе на протяжении всего исследования, а именно в период подбора индивидуальной дозы (не более 10 дней), по его завершении — Тафалгин в индивидуально подобранной дозе 28 дней (период 1), далее в том же режиме до завершения исследования (период 2). Во 2-й группе ($n = 59$) терапию начинали с подбора индивидуальной дозы морфина в таблетках для приема внутрь. После завершения периода подбора дозы (не более 10 дней) терапию морфином в индивидуальной дозе продолжали 28 дней

(период 1) с последующим переходом на противоболевую терапию Тафалгином подкожно до завершения исследования (период 2).

Таким образом, длительность терапии в лечебных группах составила 94 ± 2 дня, состоящие из 3 периодов: индивидуальный подбор дозы препаратов (Тафалгин, морфин) — не более 10 дней; далее — период 1 (сравнительный) длительностью до 28 ± 2 дня от начала терапии в индивидуально подобранной дозе Тафалгина или морфина (препарата сравнения); и наконец, период 2 — несравнительный, период продолжения терапии и наблюдения, длительностью 56 ± 2 дня.

Эффективность Тафалгина оценена в сравнении с морфином по показателю частоты сохранения ответа на противоболевую терапию к 28-му дню лечения (первичная конечная точка исследования) при соблюдении 2 условий одновременно: 1) не более 2 повышений дозы Тафалгина/морфина с момента начала и до 28-го дня терапии в индивидуально подобранной дозе; 2) сохранение среднесуточного значения интенсивности боли < 50 % относительно исходного уровня в течение последней недели. Анализ эффективности проводили в популяции РР (основной анализ) и популяции ИТТ (дополнительный анализ).

Завершили исследование 143 пациента (популяция РР: 97 пациентов 1-й группы; 46 пациентов 2-й группы). Выбыли из исследования 36 пациентов. Наиболее частые причины выбытия: заболевания/состояния, ухудшающие прогноз и препятствующие дальнейшему участию пациента в исследовании; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; нежелательные реакции, требующие отмены препарата (только в группе терапии морфином).

Данные анализа результатов исследования подтвердили, что при терапии хронического болевого синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями Тафалгин не уступает в эффективности морфину (первичная конечная точка исследования). Результаты в популяции РР: в 1-й группе доля наблюдений с сохранением ответа на обезболивающую терапию к 28-му дню составила 98,97 %, во 2-й группе — 100,0 % ($p = 0,6783$). Различия между группами — 0,0103 (95 % доверительный интервал 0,0862–0,0643). Результаты в популяции ИТТ: в 1-й группе доля наблюдений с сохранением ответа на обезболивающую терапию к 28-му дню составила 84,17 %, во 2-й группе — 88,14 % ($p = 0,4787$). Различия между группами — 0,0397 (95 % доверительный интервал 0,0906–0,1435).

В качестве вторичных конечных точек оценки эффективности использовали сравнительный анализ числа наблюдений, при которых потребовалось увеличение дозы препаратов; число пациентов, не ответивших на противоболевую терапию и выбывших на любом этапе до 28-го дня терапии; число наблюдений хотя бы с 1 эпизодом прорывной боли в период

терапии подобранной дозой. Оценка эффективности осуществлялась в динамике (2, 3 и 4-й визиты).

Не установлено статистически значимых различий между лечебными группами по числу пациентов, которым потребовалось увеличение дозы препаратов. В группе терапии Тафалгином увеличение дозы потребовалось только в 4,90 % ($p = 0,6809$) и 10,98 % ($p = 0,9323$) случаев в популяциях РР и ИТТ соответственно. Не установлено и значимых различий между лечебными группами по числу наблюдений хотя бы с 1 эпизодом прорывной боли. В группе Тафалгина показатель составил 1,40 и 2,44 % в популяциях РР и ИТТ соответственно.

Оценка выраженности хронического болевого синдрома в исследовании проведена по цифровой рейтинговой шкале NRS 0–10 баллов, 5-балльной шкале Лайкерта и опроснику качества жизни SF-36. К началу терапии среднее значение NRS в популяции РР в 1-й и 2-й группах составило $0,42 \pm 0,48$ и $0,30 \pm 0,47$ балла ($p = 0,1250$) и снизилось до $0,38 \pm 0,44$ и $0,28 \pm 0,30$ балла к 28-му дню терапии соответственно ($p = 0,3472$). Схожие данные получены в популяции ИТТ: среднее значение оценки по шкале NRS к началу терапии в 1-й и 2-й группах — $0,53 \pm 0,61$ и $0,51 \pm 0,81$ балла ($p = 0,3519$) со снижением к 28-му дню терапии до $0,54 \pm 0,81$ и $0,41 \pm 0,50$ балла ($p = 0,4536$) соответственно. Важно, что адекватный противоболевой контроль сохранялся к 56-му и 84-му дням терапии в группе сравнения при использовании терапии морфином (28 дней) с последующим переходом на Тафалгин (28 дней). Случаев отсутствия противоболевого эффекта Тафалгина не зарегистрировано.

При оценке безопасности терапии в лечебных группах (жалобы пациентов, данные физикального обследования, результаты лабораторной и инструментальной диагностики) в сравнительном аспекте изучены спектр, частота и степень проявления нежелательных реакций, включая серьезные. Особое внимание уделено случаям прекращения терапии вследствие развития нежелательных явлений.

Два важных обстоятельства установлены. Во-первых, Тафалгин в индивидуально подобранной дозе характеризуется благоприятным профилем безопасности, лучшим спектром и меньшей частотой развития нежелательных явлений в сравнении с морфином [6]. Во-вторых, при оценке качества жизни пациентов (опросник SF-36) наблюдалась отчетливая положительная динамика, в особенности в отношении показателей «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья», улучшение качества и продолжительности сна. Отсутствовали случаи развития привыкания, резистентности к препарату.

Таким образом в исследованиях I–III фазы подтверждена эффективность селективного агониста $\mu 1$ -опиоидных рецепторов Тафалгина, не уступающая

таковой морфина, у пациентов со злокачественными новообразованиями и обусловленным ими или ранее проведенным лечением хроническим болевым синдромом. Продемонстрированы способность Тафалгина к быстрому снижению интенсивности болевого синдрома (на 50 % в сравнении с исходным уровнем), благоприятный профиль безопасности, лучший спектр, частота и степень выраженности нежелательных реакций в сравнении с морфином. Фармакологические особенности препарата (быстрая абсорбция, обратимый характер взаимодействия с рецепторами, отсутствие кумулятивного эффекта, развития зависимости и резистентности) обеспечивают существенное улучшение качества жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом.

Неотъемлемая часть оказания качественной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях — терапия, направленная на купирование или по крайней мере снижение степени выраженности наиболее тяжелых синдромов, в частности хронического болевого синдрома, обусловленного заболеванием или осложнениями ранее проведенного лечения.

Без достижения целей противоболевой терапии — снижения или купирования интенсивности боли — мы вряд ли можем обсуждать улучшение качества жизни пациента даже в случае достижения увеличения общей выживаемости — основного показателя эффективности противоопухолевой терапии. Не всех больных со злокачественными опухолями, даже при выявлении заболевания на ранней стадии, можно излечить, но сделать доступной, эффективной и безопасной противоболевую терапию при хроническом болевом синдроме можно.

В последние годы принят ряд важных нормативных актов, касающихся организации онкологической службы и оказания медицинской помощи пациентам, изданы клинические рекомендации [12]. Стало возможным оказание паллиативной противоболевой терапии в дневном стационаре, утверждены правила его организации. Выбор метода терапии, подбор индивидуальных доз лекарственных препаратов, мониторинг эффективности и токсичности противоболевой терапии можно осуществлять не только в стационарных условиях, но и в условиях дневного стационара, что также повышает качество жизни больного. Для медицинского персонала это означает доступную возможность осуществления контроля над приверженностью пациента рекомендациям по терапии, предупреждения эпизодов прорывной боли, развития зависимости и резистентности к терапии.

Появление в арсенале лекарственных средств противоболевой терапии инновационного анальгетика Тафалгина расширяет терапевтические возможности в достижении повышения качества жизни пациентов с хроническим болевым синдромом, обусловленным

злокачественным новообразованием или осложнениями ранее проведенной терапии.

В качестве иллюстрации представляем клиническое наблюдение.

Клинический случай

Пациентка 38 лет, врач, обратилась в консультативное отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в мае 2018 г. Цель обращения — консультация врача-онколога для уточнения диагноза, выбора метода противоопухолевой терапии и препаратов для купирования болей в области малого таза.

При осмотре: жалобы на продолжительные болевые ощущения в низу живота с иррадиацией в спину и по задней поверхности левого бедра. Боли беспокоят уже около года, носят длительный, хронический характер, усиливаются при длительном положении стоя, при физической и эмоциональной нагрузке, по ночам. Из-за болей нарушен сон, пациентка просыпается в связи с необходимостью приема анальгетиков, после чего длительное время не может заснуть. Отмечает повышенную утомляемость.

Несколько месяцев назад впервые заметила появление контактных необильных мажущих кровянистых выделений из влагалища. Выделения усиливаются при половом контакте, которого она стала избегать из-за дискомфорта и болезненности. Физиологические отправления в норме. Кроме того, в последние месяцы пациентку беспокоят тошнота, боли в области желудка после еды, снижение аппетита. В массе тела не теряет, стул не изменен. Появление этих жалоб связывает с обострением хронического гастрита.

Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет, регулярные, длительностью 3–5 дней, болезненные. На протяжении последнего года продолжительность увеличилась до 7–10 дней, стали более обильные. Состоит в браке, 3 беременности, аборт не было, 1 выкидыш, роды — 2, кесарево сечение по медицинским показаниям (миома матки). Грудью кормила до 10 и 6 мес. Наблюдается у гинеколога в частной клинике с диагнозом миомы матки, диагноз установлен на основании данных гинекологического осмотра, результатов ультразвукового исследования органов малого таза более 20 лет назад. Со слов пациентки (медицинские документы не представлены), в мае 2018 г. при осмотре гинеколог выявил в шейке матки новообразование неясного характера. Цитологическое исследование (май 2018 г.): атипичный железистый эпителий. Рекомендована консультация онколога.

В анамнезе: хронический гастрит вне обострения (по данным обследования в поликлинике по месту жительства в декабре 2017 г.). Диагноз подтвержден данными фиброэзофагогастродуоденоскопии. Рекомендации по режиму питания, диету не соблюдает, лекарственную терапию не получает (в связи с характером трудовой

деятельности регулярное соблюдение диеты, режима питания, прием лекарственных препаратов затруднены).

Семейный анамнез не отягощен. Инфекционные заболевания отрицает. За пределы постоянного места проживания в последние 6 мес не выезжала. Вредных привычек нет.

Дополнение к анамнезу: на протяжении длительного времени самостоятельно нерегулярно принимает различные НПВС: анальгин, диклофенак, индометацин, ибупрофен (преимущественно в лекарственной форме для приема внутрь или в свечах). При этом не всегда соблюдает рекомендованные суточные дозы и интервалы приема. Потерю обезболивающего эффекта связывает с привыканием к препаратам. Профилактику осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (раздражающее действие на слизистые оболочки, развитие пептических язв, кровотечения, перфорации) не проводит.

При осмотре: состояние удовлетворительное, ECOG 1–2. Рост 167 см, масса тела 50 кг. Температура тела 36,7 °C. Кожа, видимые слизистые оболочки чистые. Пастозность голеней. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца чистые, пульс 72 уд/мин, ритмичный, хорошего наполнения; артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Частота дыхания — 16 раз в минуту, над легкими перкуторно легочный звук, аускультативно — везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Селезенка, забрюшинные лимфатические узлы пальпаторно не увеличены. Симптом поколачивания по пояснице отрицателен. Движения в полном объеме. Отчетливой неврологической симптоматики нет.

При гинекологическом осмотре: бимануально матка не увеличена, придатки без особенностей, верхняя треть влагалища и параметрий слева инфильтрированы. При ректовагинальном осмотре данных, указывающих на инфильтрацию ректовагинальной перегородки, не получено. При осмотре в зеркалах: шейка матки конической формы, слажена, изменена за счет опухолевой ткани, контактно кровоточит. Выполнены биопсия, тампонада. Полученный материал направлен на морфологическое исследование. Клинический диагноз: рак шейки матки, вагинально-параметральный вариант. После получения данных морфологического исследования (биопсия шейки матки в мае 2018 г.) клинический диагноз подтвержден: высокодифференцированная эндоцервикальная аденокарцинома.

Дополнение к осмотру: поскольку при сборе анамнеза выяснено, что оценку интенсивности болевого синдрома ранее никогда не выполняли, пациентке предложили оценить интенсивность боли, используя визуальную аналоговую шкалу. Исходная оценка интенсивности боли в покое составила 2–3 балла, без изменения при движении и нагрузке.

Важно: на первом этапе пациентке показано обследование для уточнения степени распространения

заболевания, стадирования с последующим определением тактики противоопухолевой терапии и рекомендаций по противоболевой терапии.

До завершения обследования рекомендовано продолжить прием ибупрофена 200 мг внутрь или в виде свечей каждые 6 ч, в прежней суточной дозе, в качестве ко-анальгетика — антидепрессивные препараты, для профилактики гастроинтестинальных осложнений — омез. Пациентке предложено вести дневник, отражая в динамике характер и интенсивность болевого синдрома, регулярность приема, эффективность и переносимость противоболевой терапии.

Обследование завершено в июне 2018 г. (проведено в Федеральном научно-методическом центре в соответствии с клиническими рекомендациями). На основании полученных данных установлен окончательный диагноз: C53. Рак шейки матки cT2bNxM0; стадия IIb (аденокарцинома с распространением за пределы шейки матки, вовлечением параметрия, без перехода на стенки таза и нижнюю треть влагалища).

В соответствии с решением онкологического консилиума пациентке проведено комбинированное лечение: на 1-м этапе — дистанционная конформная лучевая терапия на область малого таза и зоны регионарного метастазирования в суммарной дозе 45 Гр, с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² внутривенно, осуществлено 6 введений; на 2-м этапе — брахитерапия: 4 фракции с предписанной дозой 7,5 Гр. Спустя месяц после завершения запланированного объема лучевой терапии пациентка отметила значительное уменьшение болей, существенное улучшение самочувствия, улучшение настроения, приступила к работе и прекратила прием анальгетиков, седативных препаратов, омеза.

Повторно обратилась для получения рекомендаций по противоболевой терапии в марте 2023 г. Сообщила, что около 2 мес назад вновь появились постоянные боли в области таза с иррадиацией в ногу, запоры. С трудом встает из положения сидя (нужна опора), при ходьбе хромает. Интенсивность болей оценивает в 5–6 баллов. Из-за болей, переживаний плохо спит, с трудом засыпает, по ночам просыпается. Аппетит снижен, но масса тела стабильна. Расстроена, не может полноценно работать, но дома обслуживает себя самостоятельно. Потерю аппетита связывает с плохим настроением из-за диагностированного прогрессирования заболевания, болей. Наблюдается у онкогинеколога, в настоящее время получает рекомендованный курс противоопухолевой терапии. По данным обследования диагностирован локальный рецидив. При компьютерной томографии выявлены изменения в костях таза, которые трактуют как метастатическое поражение, при этом не исключая возможность проявления осложнений после ранее проведенной лучевой терапии, фиброз мягких тканей в зоне лучевой терапии. Хотя пациентка возобновила прием ибупрофена 200 мг каждые 6 ч, седативных препаратов,

омеза, достичь снижения интенсивности болей не удалось. В настоящее время в онкологическом диспансере по месту жительства получает курс рекомендованной противоопухолевой терапии: паклитаксел внутривенно в еженедельном режиме и бифосфонаты внутривенно каждые 4 нед. Осуществлены 2 введения паклитаксела и 1 введение золедроновой кислоты. Эффект противоопухолевой терапии пока не оценивали.

В качестве противоболевой терапии на данном этапе развития заболевания пациентке рекомендован Тафалгин 4 мг подкожно в 1-й день, дважды в сутки. Спустя сутки от начала терапии пациентка сообщила (контакт по телефону), что интенсивность болей уменьшилась до 2–3 баллов. Прорывов боли, требующих дополнительного введения Тафалгина или анальгетиков, в 1-й день терапии не было, ночью спала. Осложнений терапии нет. В соответствии с рекомендациями со 2-го дня для купирования болевого синдрома осуществлены 3 введения Тафалгина в дозе 4 мг подкожно: в 7:00, 16:00, 22:00. Интенсивность болей снизилась до 1–2 баллов, осложнений также не было. Терапия продолжена. По оценке пациентки (контакт по телефону) через месяц терапии (апрель 2023 г.), режим введения Тафалгина 4 мг подкожно 3 раза в сутки ей удобен и эффективен. Достигнут хороший обезболивающий эффект (оценка интенсивности боли — 1 балл), значительно улучшились настроение, сон. Вновь появились аппетит и «интерес к жизни», но пока физическую нагрузку старается не увеличивать, опасается потери достигнутого эффекта, продолжает противоопухолевую терапию. Ожидает контрольных исследований для оценки эффективности противоопухолевой терапии. Дальнейшая судьба пациентки пока не известна. По данным лабораторных и инструментальных методов исследования, а также оценки жизненно важных функций организма клинически значимых отклонений за этот период не зарегистрировано.

Болевой синдром — один из наиболее тяжелых синдромов, без его купирования нередко невозможно лечить другие тяжелые синдромы и проводить противоопухолевую терапию. Купирование или снижение интенсивности болей критически важно и для пациента, и для врача.

В силу особенностей локализации при заболеваниях женской репродуктивной системы боли могут развиваться вследствие многих причин, чаще — нескольких. В первую очередь они могут быть проявлением самого злокачественного новообразования и/или его осложнений, таких как, например, асцит, развитие острой или хронической кишечной непроходимости, перекрут ножки яичника, костные метастазы, а также инфекционных, грибковых, вирусных (*Herpes zoster*) заболеваний, особенно у пациенток с иммуносупрессией, индуцированной противоопухолевой терапией. Боль может быть обусловлена люмбосакральной плексопатией, лимфатическим отеком (после хирургичес-

кого лечения или лучевой терапии), вторичной нейропатией при вовлечении в опухолевый процесс крупных нервов. Хронический болевой синдром может быть индуцирован противоопухолевой терапией: периферическая нейропатия при терапии таксанами, болевые ощущения при введении цитостатиков в плевральную или брюшную полости, мышечные и суставные боли при гормонотерапии ингибиторами ароматазы, асептический некроз головки бедренной кости при длительном приеме кортикостероидов или лучевой терапии, лучевые цистит, проктит, вагинит, переломы костей. Наконец, боли могут быть обусловлены и сопутствующей патологией, например артритом тазобедренного сустава.

Болевой синдром существенно снижает качество жизни женщин, поэтому проведение противоболевой терапии необходимо на всех этапах развития заболевания. Нередко пациент и врач уже на этапе диагностики/лечения сталкиваются с ситуацией, когда некупированные боли не позволяют провести обследование и лечение в полном объеме. Для выбора адекватной противоболевой терапии чрезвычайно важны анамнез и тщательно проведенное обследование для выявления причины развития боли.

Очень важно учитывать, что боль у женщин практически всегда, особенно при локализации опухоли в области малого таза, имеет эмоциональную окраску. Поэтому еще до начала терапии важно обсудить с пациенткой цель и методы терапии, необходимость и возможность соблюдения рекомендаций по временному и дозовому режимам приема препаратов, а также меры, направленные на предупреждение возможных осложнений, поскольку основной целью терапии хронического болевого синдрома остается улучшение качества жизни пациентов.

Согласно клиническим рекомендациям, порядок назначения обезболивающей терапии должен соответствовать ступенчатой шкале обезболивания Всемирной организации здравоохранения. Лечение боли слабой интенсивности (1-й уровень обезболивающих препаратов по критериям Всемирной организации здравоохранения) проводят с использованием неопиоидных анальгетиков, таких как парацетамол, или НПВС. При их длительном применении необходима профилактика гастроинтестинальных осложнений (таких как повреждения слизистой оболочки желудка), а при высоком риске кровотечений (контактные кровотечения, увеличение объема и длительности менструации, эрозивный гастрит или язвенная болезнь) требуются осторожность и тщательное активное наблюдение. Принимаемый пациенткой ибупрофен 200 мг — неселективный препарат группы НПВС для приема внутрь — в режиме каждые 6 ч был недостаточно эффективен. Отсутствие эффекта может быть обусловлено как особенностями фармакокинетики НПВС, так и несоблюдением

пациенткой режима приема препарата или индивидуальным порогом болевой чувствительности. Нарушение функции почек в большинстве случаев коррелирует с концентрацией НПВС в плазме. Метаболизм НПВС происходит в печени, и нарушение ее функции может изменить биодоступность препаратов. Снижение функции печени в результате заболевания, химиотерапии, лучевой терапии может нарушить метаболизм НПВС, что потребует редукции дозы НПВС. В свою очередь, экскреция НПВС почками может ингибировать клубочковую экскрецию других препаратов.

В то же время такие симптомы, как слабость, потеря аппетита при стабильной массе тела, нарушения сна, у женщин могут быть и проявлениями депрессии, и симптомами заболевания, и осложнениями противоопухолевой терапии. В этих ситуациях могут помочь, помимо лекарственной терапии, методы психологической поддержки.

Наиболее сложно лечение нейрогенной боли, связанной с опухолевой инфильтрацией, паранеопластическим процессом, полинейропатией при терапии цитостатиками или осложнениями лучевого лечения, поскольку такая боль плохо отвечает на терапию опиоидами. Хроническая нейрогенная боль может вызвать психологические проблемы, требующие соответствующего внимания. При компрессии нервов в этих ситуациях может обсуждаться применение кортикостероидов.

У большинства пациентов со злокачественными опухолями удовлетворительный обезболивающий эффект достигается при проведении противоопухолевого лечения, системного обезболивания и других неинвазивных методов, включая психологические и реабилитационные методы воздействия. Проведение противоопухолевой лекарственной и/или лучевой терапии может привести к уменьшению размеров опухоли и, как следствие, к последующему уменьшению боли. К сожалению, до последних лет в клинических исследованиях достаточно редко оценивали эффективность различных режимов лекарственной терапии в аспекте достижения противоболевого эффекта при хроническом болевом синдроме у женщин со злокачественными

ми новообразованиями репродуктивной системы. Сейчас ситуация иная. Редко встретишь крупное международное рандомизированное клиническое исследование, в котором наряду с оценкой эффективности и безопасности лекарственных средств не оценивали бы качество жизни пациентов в процессе терапии и, прежде всего, возможность купирования или уменьшения интенсивности болей.

Лучевая терапия эффективна при хроническом болевом синдроме различного генеза, преимущественно при опухолях, чувствительных к воздействию лучевой терапии, при костных метастазах, в меньшей степени — при болевом синдроме, обусловленном компрессией опухолью крупных нервов или сосудов.

Хронический болевой синдром существенно снижает качество жизни пациента и нередко является важным клиническим признаком прогрессирования заболевания. Выбор терапии острого или хронического болевого синдрома зависит от многих причин, включая индивидуальный порог болевой чувствительности, особенности метаболизма пациента.

Тафалгин, инновационный препарат, позволяет достичь противоболевого эффекта у пациентов с хроническим болевым синдромом в короткие сроки и продолжить лечение амбулаторно. Тафалгин можно рекомендовать пациентам с хроническим болевым синдромом, обусловленным как злокачественной опухолью женских репродуктивных органов, так и осложнениями ранее проведенной противоопухолевой терапии. Препарат удобен в применении, его введение не требует профессиональных навыков. Введению препарата подкожно может быть обучен и пациент, и его близкие, осуществляющие уход за пациентом.

Безусловно, дальнейшее обсуждение клинических наблюдений с оценкой эффективности и безопасности Тафалгина в повседневной клинической практике у пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации и хроническим болевым синдромом позволит более точно обозначить контингент пациентов, у которых использование препарата будет наиболее эффективно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Caraceni A., Shkodia M. Cancer pain assessment and classification. *Cancers* (Basel) 2019;11(4):510. DOI: 10.3390/cancers11040510
2. International Association for the Study of Pain (IASP); 1992. Available at: <http://www.iasp-pain.org>.
3. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization, 2018.
4. Paice J.A., Bell R.F., Kalso E.A., Soyynnw O.A. Cancer Pain: From Molecules to Suffering. IASP Press, 2010.
5. Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р. и др. Тафалгин — отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(2):89–107. Kosorukov V.S., Abuzarova G.R., Zakharochkina E.R. et al. Tafalgin: an innovative tetrapeptide for subcutaneous administration: a review of the results of phase I and II clinical trials. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(2):89–107. (In Russ.)

6. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзельева О.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2022;11(5):38–48.
Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu. et al. Efficacy and safety of tafalgin in patients with oncological pain. Results of an open-label, multicenter, randomized clinical trial. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen* 2022;11(5):38–48. (In Russ.)
7. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised guideline. Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2). 2016. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.
8. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent* 2014;81(3):14–8.
9. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline. Statistical principles for clinical trials. E9. 1998. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf.
10. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 79 от 3 ноября 2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». Астана. Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411924/cncd_21112016_79.
Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 79 dated November 3, 2016 “Approval of the Rules of Good Clinical Practice for the Eurasian Economic Union”. Astana. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411924/cncd_21112016_79. (In Russ.)
11. Коллегия Евразийской экономической комиссии. Рекомендация № 19 от 03 ноября 2020 г. «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов». Москва. Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01427633/err_06112020_1.
Board of the Eurasian Economic Commission. Recommendation No. 19 dated November 03, 2020 “Guidelines for the application of biostatistics principles in clinical trials”. Moscow. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01427633/err_06112020_1. (In Russ.)
12. Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации. 2016. Доступно по: https://b67c110e-c342-4f509588-194d66f0d842.filesusr.com/ugd/b488e5_3a5e5299af1645fda81a3cf6d5f2cdd6.pdf.
Chronic pain syndrome in adult patients requiring palliative care. Clinical guideline. 2016. Available at: https://b67c110e-c342-4f509588-194d66f0d842.filesusr.com/ugd/b488e5_3a5e5299af1645fda81a3cf6d5f2cdd6.pdf. (In Russ.)

Вклад авторов

М.М. Константинова, Р.М. Палтуев: разработка концепции статьи, получение и анализ данных, написание, редактирование, проверка и утверждение статьи.

Authors' contributions

M.M. Konstantinova, R.M. Paltuev: developing the concept of the article, obtaining and analyzing data, writing, editing, checking and approving the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed written informed consent for the publication of medical information.

Статья поступила: 14.04.2023. Принята к публикации: 15.05.2023.

Article submitted: 14.04.2023. Accepted for publication: 15.05.2023.