

# Клинический случай применения нового селективного $\mu$ 1-опиоидного анальгетика Тафалгин при лечении хронической боли онкологического генеза

Г.Р. Абузарова<sup>✉1,2</sup>, Р.Р. Сарманаева<sup>1,2</sup>, Г.С. Алексеева<sup>1</sup>, Ю.В. Бражникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В Российской Федерации создан и зарегистрирован для клинического применения в 2022 г. принципиально новый анальгетик, селективный агонист  $\mu$ 1-опиоидных рецепторов из группы тетрапептидов тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид – Тафалгин. В статье представлен первый опыт успешного применения препарата Тафалгин в лечении хронического болевого синдрома у онкологической пациентки с плохой переносимостью традиционных опиоидов (трамадола, тапентадола, морфина). Исходно интенсивность боли по нумерологической оценочной шкале (Neurological Rating Scale – NRS) оценивалась в 5–7 баллов в покое и до 9 баллов в движении из 10 максимальных. Комбинация 400 мг/сут трамадола с габапентином и нестероидным противовоспалительным препаратом неэффективна; 400 мг/сут тапентадола в комбинации с габапентином и нестероидным противовоспалительным препаратом также без эффекта; 60 мг/сут морфина в таблетках давали достаточный эффект (оценка по NRS составила 2–3 балла), но неукротимая тошнота и рвота не поддавались коррекции и значительно снижали качество жизни. Уменьшение дозы перорального морфина до 20 мг/сут позволило ослабить неблагоприятные явления, что одновременно снизило эффективность обезболивания (оценка по NRS в покое – 4 балла). Тафалгин в дозе 4 мг подкожно – 2, затем 3 раза в сутки уменьшил интенсивность боли до среднесуточного показателя NRS 1,22 балла за первые 3 суток лечения при отсутствии неблагоприятных явлений. Восстановились сон, аппетит, увеличилась физическая активность. Пациентка принимала препарат 84 дня, на протяжении которых прибавила в весе за счет улучшения питания на 5 кг. Препарат сопоставим по эффективности с морфином, но ассоциирован с более благоприятным профилем безопасности. Ограничением для широкого применения является наличие только инъекционной формы для подкожного введения.

**Ключевые слова:** онкология, хронический болевой синдром, лечение онкологической боли, селективные агонисты  $\mu$ 1-опиоидных рецепторов, Тафалгин, тетрапептиды, тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид, новый обезболивающий препарат

**Для цитирования:** Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Алексеева Г.С., Бражникова Ю.В. Клинический случай применения нового селективного  $\mu$ 1-опиоидного анальгетика Тафалгин при лечении хронической боли онкологического генеза. Современная Онкология. 2022;24(3):313–318. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201913

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Введение

Болевой синдром возникает у 55% онкологических пациентов, получающих противоопухолевую терапию, и по мере прогрессирования опухолевого процесса это число увеличивается до 70–90% [1, 2].

Анальгетики неопиоидного и опиоидного ряда или их комбинация достаточно эффективно справляются с этой проблемой, однако у 30% пациентов побочные эффекты настолько сильно выражены, что приходится неоднократно менять препараты, подбирая эффективное и безопасное средство [3].

Опыт показывает, что даже после неоднократной смены опиоида или подбора комбинаций лекарств не всегда удается найти должное сочетание их эффективности и переносимости. Более того, стигматизация использования опиоид-

ных анальгетиков даже у онкологических больных, мифы о том, что все пациенты, получающие опиоиды, становятся наркоманами, широко распространены среди врачей, онкобольных и их родственников. Это усугубляет ситуацию с недостаточной эффективностью терапии боли в онкологии. Поэтому поиск новых препаратов, принципиально новых молекул, а также новых комбинаций с уже имеющимися лекарственными средствами остается актуальным для научных исследований и востребованным в повседневной клинической практике.

Общеизвестно, что в процессе анальгезии участвуют различные типы опиоидных рецепторов. На данный момент установлено много типов и категорий опиоидных рецепторов, но безоговорочно признаны только  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ - и ноцицептивные рецепторы. Однако первым веществом, которое

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Абузарова Гузаль Рафаиловна – д-р мед. наук, рук. Центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: abuzarova\_mnioi@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6146-2706

Сарманаева Регина Рашитовна – канд. мед. наук, врач-онколог Центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», ассистент каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0727-5758

Алексеева Галина Сергеевна – д-р мед. наук, зам. ген. дир. по лечебной работе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-8204-9032

Бражникова Юлия Валерьевна – врач-онколог отд-ния комбинированных методов лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-7895-3085

<sup>✉</sup>Guzal R. Abuzarova – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: abuzarova\_mnioi@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6146-2706

Regina R. Sarmanayeva – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0727-5758

Galina S. Alekseeva – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8204-9032

Yulia V. Brazhnicova – oncologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7895-3085

# A clinical case of the use of a new selective $\mu$ 1-opioid analgesic Tafalgin in the treatment of chronic cancer pain

Guzal R. Abuzarova<sup>✉1,2</sup>, Regina R. Sarmanayeva<sup>1,2</sup>, Galina S. Alekseeva<sup>1</sup>, Yulia V. Brazhnicova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

In the Russian Federation, tetrapeptide tyrosyl-D-arginyl-phenylalanyl-glycine amide (Tafalgin), a novel analgesic, selective agonist of  $\mu$ 1-opioid receptors, was developed and approved in 2022. The article presents the first experience of the successful use of Tafalgin in treating chronic pain in a cancer patient with poor tolerance to traditional opioids (tramadol, tapentadol, morphine). At baseline, pain severity, according to the Neurological Rating Scale (NRS), was 5–7 points at rest and up to 9 points in motion out of the maximum 10. The combination of 400 mg/day of tramadol with gabapentin and a non-steroidal anti-inflammatory drug was ineffective; 400 mg/day of tapentadol in combination with gabapentin and a non-steroidal anti-inflammatory drug also was ineffective. Morphine tablets 60 mg/day were effective (NRS score of 2–3), but unrelenting nausea and vomiting were unmanageable and significantly reduced quality of life. Reducing the dose of oral morphine to 20 mg/day mitigated adverse events but reduced the effectiveness of pain relief (resting NRS score of 4 points). Tafalgin 4 mg subcutaneously BID, then TID reduced the pain severity to an average daily NRS score of 1.22 over the first 3 days of treatment with no adverse events. Sleep, appetite, and physical activity improved. The patient received Tafalgin for 84 days, and she gained 5 kg due to improved nutrition during that time. The drug is comparable in efficacy to morphine and is associated with fewer adverse events. A limitation to widespread use is the availability of a formulation for subcutaneous injection only.

**Keywords:** oncology, chronic pain, treatment of cancer pain, selective  $\mu$ 1-opioid receptor agonists, Tafalgin, tetrapeptides, tyrosyl-D-arginyl-phenylalanyl-glycine amide, novel analgesic drug

**For citation:** Abuzarova GR, Sarmanayeva RR, Alekseeva GS, Brazhnicova YV. A clinical case of the use of a new selective  $\mu$ 1-opioid analgesic Tafalgin in the treatment of chronic cancer pain. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):313–318. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201913

изучали Кэндис Перт и Соломон Снайдер (C. Pert, S. Snader) в 1973 г., был морфин. Когда они выявили его направленное взаимодействие с определенными рецепторами, то дали им название  $\mu$ -рецепторы (мю-опиоидные рецепторы), а позднее были выделены их подтипы –  $\mu$ 1 и  $\mu$ 2. Сейчас принято считать, что стимуляция  $\mu$ 1-рецепторов вызывает супраспинальную анальгезию, а эффекты  $\mu$ 2-рецепторов ответственны за спинальную анальгезию, эйфорию, угнетение дыхания, миоз, ослабление перистальтики желудочно-кишечного тракта и др. [4, 5].

Таким образом, идеальным анальгетиком был бы препарат, селективно взаимодействующий с  $\mu$ 1-опиоидными рецепторами, что дало бы эффективное обезболивание с наименьшим числом побочных эффектов. Одно из исследований отечественных фармакологов в этом направлении было весьма успешным. Начиная с 2004 г. в нашей стране велись работы по скринингу пептидов, которые могли бы быть использованы в качестве таких веществ. В результате в 2006 г. выбор остановился на тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амиде, который признали наиболее перспективным тетрапептидом для дальнейших исследований и разработки лекарственного препарата. Новая субстанция является высокоспецифичным агонистом  $\mu$ 1-опиоидных рецепторов и практически не взаимодействует с остальными опиоидными рецепторами (взаимодействие с  $\delta$ -рецепторами на 3 порядка ниже, чем с  $\mu$ -опиоидными рецепторами, с остальными рецепторами взаимодействие не определяется). Препарат получил название Тафалгин.

Тафалгин взаимодействует как с периферическими, так и с центральными рецепторами, однако преимущественно это происходит на спинальном уровне. После того как действующее вещество препарата тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид связывается с  $\mu$ 1-рецепторами, высвобождается G-белковый комплекс, который ингибирует высвобождение клеткой нейротрансмиттеров за счет уменьшения количества циклического аденозинмонофосфата, закрытия кальциевых каналов и открытия калиевых каналов, что, в частности, снижает прохождение болевого сигнала в ноцицепторах. Препарат активизирует антиноцицептивную систему и, таким образом, нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на разных уровнях центральной нервной системы, а также изменяет интенсивность восприятия боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга.

В исследованиях на животных показано, что Тафалгин после однократного подкожного введения крысам распределяется по органам и тканям неравномерно. Наиболее интенсивно препарат проникает в ткани почек, его тканевая доступность в почечной ткани составляет 0,71. Орган-мишень действия препарата Тафалгин – головной мозг – является следующим органом по степени распределения (0,47), что говорит о селективности распределения препарата в орган фармакодинамического действия. Тафалгин достаточно быстро метаболизируется с образованием олигопептидов и аминокислот, идентичных эндогенным. В исследованиях на животных анализ продуктов биотрансформации препарата Тафалгин в образцах плазмы крови крыс после однократного подкожного введения в дозе 1 мг/кг показал, что пептиды и аминокислоты, образующиеся при биотрансформации препарата с учетом его химического строения, являются полными гомологами эндогенных три- и дипептидов и аминокислот, обычных для общего метаболизма организма.

В 2022 г. опубликованы результаты клинических исследований I и II фаз, которые показали высокую анальгетическую эффективность препарата Тафалгин и более благоприятный профиль его безопасности относительно морфина [6].

Клиническая эффективность и безопасность препарата изучена в исследованиях I, II и III фаз. В клиническом исследовании I фазы на 39 здоровых добровольцах наиболее распространенными неблагоприятными явлениями (НЯ) были астения, сухость во рту, гипестезия и дискомфорт в голове. Наблюдаемые НЯ имели легкую степень тяжести, не требовали лечения и в подавляющем большинстве завершились выздоровлением/прекращением. По оценке врачей-исследователей, у всех добровольцев отмечена «хорошая» или «отличная» переносимость препарата Тафалгин. Не обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки основных жизненно важных показателей, общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, электрокардиографии.

Клиническое исследование II фазы с участием пациентов с болевым синдромом при злокачественных новообразованиях показало приемлемый профиль безопасности и эффективности различных доз препарата Тафалгин. Многократное подкожное введение сопровождалось сопоставимой эффективностью с морфином (раствор для инъекций).

С учетом того, что в исследование включали пациентов с купированным болевым синдромом на фоне применения опиоидного препарата до начала исследования, перевод пациентов на подкожное введение препарата Тафалгин позволил сохранить у них адекватное обезболивание. Интенсивность боли по нумерологической оценочной шкале (Neurological Raiting Scale – NRS) была меньше 3 баллов, что может свидетельствовать о высоком обезболивающем потенциале препарата, сопоставимом с сильными опиоидами.

У пациентов, находившихся на индивидуально подобранной дозе препарата Тафалгин, не зафиксировано эпизодов прорывных болей, а также отсутствовала потребность в переводе на морфин из-за недостаточной эффективности или серьезных нежелательных явлений. У пациентов отмечены такие НЯ, как головокружение, гипотензия, гиперемия кожи, гипертермия, диарея, тошнота, рвота, запор, слабость, седативный эффект, повышение артериального давления, сомнолентность, онемение конечностей, единичные случаи аллергической реакции, дисфория, дезориентация, сухость во рту и др. Все НЯ, как правило, имели легкую или среднюю степень выраженности. Важно подчеркнуть, что опиоид-индуцированные НЯ, которые отмечались у пациентов до начала исследования, после начала терапии препаратом Тафалгин нивелировались или проявлялись в меньшей степени. Это касалось прежде всего таких НЯ, как запор, затрудненное мочеиспускание, снижение аппетита, сухость во рту. Кроме того, в ходе наблюдения за пациентами врачи-исследователи отметили меньшую заторможенность, сонливость, более высокую дневную активность пациентов на фоне применения препарата Тафалгин, что может свидетельствовать об улучшении качества их жизни.

Другое клиническое исследование болевого синдрома, связанного со злокачественными заболеваниями, проведено на базе 5 клинических центров в виде открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности препарата Тафалгин у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом (ХБС). Целью было исследовать эффективность и безопасность данного препарата в сравнении с пероральным морфином [7].

В данное клиническое исследование включили 179 пациентов, которые испытывали болевой синдром в интервале от 4 до 7 баллов по шкале NRS 0/10 до начала терапии по протоколу.

Среднее значение среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS (Mean±SD) в группе пациентов, получавших подобранную дозу препарата Тафалгин, составило 0,53±0,61 балла на начало терапии подобранной дозой и 0,54±0,81 балла через 28 дней терапии подобранной дозой. Среднее значение среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS (Mean±SD) для всей популяции на II этапе исследования после перевода пациентов с морфина на Тафалгин на начало терапии подобранной дозой, через 56 дней и через 84 дня терапии подобранной дозой составило 0,48±0,59, 0,54±1,03 и 0,56±1,11 балла соответственно.

По результатам оценки динамики среднесуточного балла интенсивности боли показано, что Тафалгин оказывает выраженное обезболивающее действие, сопоставимое с пероральным морфином.

В группе пациентов, применявших препарат Тафалгин, показатели «частота сохранения ответа на проводимую обезболивающую терапию», «доля пациентов, которым потребовалось увеличение дозы препарата с момента начала терапии подобранной дозой», «доля пациентов, у которых отмечен хотя бы один эпизод прорывной боли с момента начала терапии подобранной дозой», «доля пациентов, которым потребовалось применение сопутствующей обезболивающей терапии» статистически значимо не отличалась от аналогичных показателей в группе пациентов, получавших препарат морфина.

К 28, 56 и 84-му дням с начала терапии подобранной дозой не наблюдалось пациентов, для которых терапия препа-

ратом Тафалгин оказалась бы неэффективной. На фоне его применения отмечалось улучшение физического и психологического компонентов здоровья по опроснику качества жизни SF-36, с положительной статистической значимой динамикой. По результатам оценки параметров безопасности в группе пациентов, применявших препарат Тафалгин, отмечена меньшая частота выявленных НЯ: 36,69% против 72,88% в группе морфина. Не обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки параметров жизненно важных функций, клинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

Исследование III фазы показало, что препарат Тафалгин оказывает выраженное обезболивающее действие, не уступающее морфину при онкологическом ХБС, имеет благоприятный профиль безопасности и меньшую частоту НЯ относительно морфина. Это позволило зарегистрировать препарат и получить регистрационное удостоверение на его использование. Препарат отнесен в клинко-фармакологическую группу неопиоидных анальгетиков центрального действия; фармакотерапевтическая группа: прочие анальгетики и антипиретики; код АТХ: N02BG.

Единственным значимым недостатком препарата является его инвазивная лекарственная форма: препарат выпускается в растворе (4 мг/1 мл) по 1,0 мл в ампулах из светозащитного стекла или по 1,0 мл в стерильных стеклянных шприцах с иглой. В связи с отсутствием исследований совместимости данный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Срок годности составляет 2 года. Хранить и перевозить препарат необходимо в холодильнике (2–8°C) в оригинальной упаковке. Не замораживать.

Согласно инструкции показанием к применению препарата Тафалгин является болевой синдром средней и сильной интенсивности, в том числе при злокачественных новообразованиях. Препарат показан к применению только у взрослых старше 18 лет. Подбор дозы осуществляется индивидуально, титрацией, до достижения адекватного обезболивания, с учетом переносимости. Рекомендуемая начальная разовая доза препарата Тафалгин составляет 4 мг, рекомендуемый диапазон разовых доз – от 2 до 7 мг, увеличение разовой дозы рекомендуется с шагом не более 2 мг. Для введения необходимой дозы следует использовать предзаполненные шприцы с градуировкой или ампулы.

Допускается введение препарата каждые 4 ч, с последующим постепенным изменением кратности введения. Разовую дозу препарата допустимо корректировать, увеличивая или уменьшая на 25–50% при условии сохранения адекватного обезболивания. Оптимальным режимом дозирования является введение препарата Тафалгин по 4 мг 2–3 раза в сутки. Разовая доза свыше 7 мг и суточная доза свыше 42 мг не назначалась, поэтому не рекомендуется применять препарат в таких дозах. Тафалгин может применяться длительно, продолжительность терапии устанавливается лечащим врачом. При терапии хронической боли предпочтительно вводить препарат на регулярной основе по фиксированной схеме.

При длительном применении рекомендуется регулярно проверять необходимость продления применения препарата (например, путем краткосрочных перерывов), а также пересматривать дозу.

Более подробная характеристика лекарственного препарата Тафалгин, 4 мг/мл, раствор для подкожного введения, доступна на информационном портале Евразийского экономического союза: <http://eec.eaeunion.org>

### Клинический случай

В нашей практике имел место интересный клинический случай, когда применение препарата Тафалгин позволило значительно улучшить эффективность обезболивающей терапии, повысить качество жизни пациентки и, как следствие, вероятно, улучшить эффективность противоопухолевой терапии.

Пациентка Б. 67 лет с диагнозом: рак левой молочной железы уT1N0M0 Ia стадии. Хирургическое лечение в 2010 г. Впервые обратилась для подбора анальгетической терапии в наш центр паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена в июле 2018 г. с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника с иррадиацией в левую ягодичную область. Интенсивность боли в покое по NRS (0/10) составляла 1–2 балла, при движении усиливалась до 3–4 баллов, наличие невропатического компонента определялось согласно опроснику Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4) и составило на момент осмотра 4 балла; физическая активность по шкале Восточной кооперативной онкологической группы – 3 балла. Пациентка принимала в течение 1 нед кетопрофен по 50 мг 2–3 раза в сутки, однако анальгетический эффект был недостаточный.

С учетом клинической картины и общего состояния пациентки терапию скорректировали, в схему лечения дополнительно ввели миорелаксант центрального действия сирдалуд по 2 мг (1 раз вечером) и антиконвульсант габапентин по 300 мг 2 раза в сутки.

В течение 2–3 дней болевой синдром постепенно регрессировал, пациентка прошла комплексное обследование, которое выявило прогрессирование опухолевого процесса в виде метастатического поражения костей с компрессионным переломом L3 позвонка.

Тактику ведения пациентки обсудили на клиническом консилиуме, выработали комбинированный план лечения, на I этапе которого выполнена вертебропластика, на II этапе проведено 5 курсов полихимиотерапии по схеме AC в сочетании с остеомодифицирующей терапией, далее – гормонотерапия ингибиторами ароматазы.

Через 2 года в июне 2020 г. вновь выявлено прогрессирование опухолевого процесса в костях скелета, режим гормонотерапии изменен: дополнительно назначены ингибиторы CDK4/6, продолжена терапия остеомодифицирующими агентами.

В течение 3 лет, с 2018 по 2021 г., пациентку болевой синдром не беспокоил, она вела активный образ жизни, лишь в апреле 2021 г. отметила неприятные ощущения в нижнегрудном и в поясничном отделах позвоночника, в теле грудины и правой плечевой кости, в костях таза слева. Вначале боли были слабые, «терпимые», пациентка самостоятельно принимала анальгетики (кетонал и сирдалуд) по ранее назначенной схеме. Однако прием препаратов в течение 2 нед хороших результатов не дал, и пациентка обратилась к нам в Центр паллиативной помощи. Интенсивность боли на момент осмотра в покое – 3–4 балла, при движении – усиление до 5–6 баллов, DN4 – 3 балла.

В связи с наличием болевого синдрома средней степени тяжести и неэффективностью нестероидных противовоспалительных препаратов назначены трамадол по 100 мг 2–3 раза в сутки в таблетках, эторикоксиб по 60 мг в таблетках 1 раз в сутки (14 дней), габапентин по 300 мг в капсулах 3 раза в сутки. Снижение интенсивности боли оказалось незначительным – на 15–20%. Попытка увеличить дозу перорального трамадола до 400 мг/сут также не привела к хорошему контролю боли. Учитывая, что генетическая предрасположенность влияет на метаболизм опиоидных анальгетиков, их эффективность и переносимость, и исходя из того, что трамадол в организме подвергается метаболизму через фермент CYP2D6 в активный метаболит (O-дезметилтрамадол), который имеет большее сродство к  $\mu$ -опиоидным рецепторам, чем исходное соединение, мы предположили, что, возможно, данная пациентка относится к медленным метаболитам этого цитохрома, поэтому решено назначить препарат с изначально активной молекулой, не требующей активации в организме [8].

Пациентке назначен тапентадол, который является активной молекулой, кроме того, этот центральный анальгетик обладает двумя механизмами действия: он является агонистом  $\mu$ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. Двойной механизм действия по-

зволяет ему влиять как на невропатический, так и на ноцицептивный компоненты боли. Несмотря на наши ожидания и назначенный тапентадол ретард в таблетках по 50 мг 2 раза в сутки, затем 100 мг 2 раза в сутки, пациентка продолжала жаловаться на сильные боли в костях, как и при использовании трамадола. Приемлемого уровня обезболивания достигнуть не удалось, несмотря на титрацию дозы тапентадола до 400 мг/сут в сочетании с адьювантами – прегабалином по 75 мг 3 раза в сутки и диклофенаком по 50 мг 1 раз в сутки в виде ректальных суппозиторий.

По результатам компьютерной томографии в июне 2021 г. выявлено, что причиной болевого синдрома является увеличение в размерах литических очагов с более выраженными деструктивными изменениями, максимально в теле левой подвздошной кости – 36×28 мм (ранее 10×9 мм), в крыле правой подвздошной кости – 26×16 мм (ранее 10×6 мм), а также появление новых литических очагов в костях таза, грудине, более выраженные деструктивные изменения правой подвздошной кости, головки правой плечевой кости, грудины на фоне тотально уплотненной костной ткани. Тактику ведения пациентки повторно обсудили на консилиуме, выработали комбинированный план лечения: дистанционная лучевая терапия последовательно на область правой и левой половины таза в разовой очаговой дозе 6,5 Гр до суммарной очаговой дозы 13–26 Гр за 3–4 ежедневных фракции и лекарственная терапия эксеместаном по 25 мг/сут внутрь ежедневно + эверолимус по 10 мг/сут внутрь ежедневно, деносуаб в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

Болевой синдром был настолько тяжелым, что оказалось невозможным выполнить дистанционную лучевую терапию, поскольку пациентка не могла лежать на жесткой поверхности, и, как следствие, потребовалась новая ротация на более сильный анальгетик. Исходя из таблицы эквивалентных доз опиоидных анальгетиков, назначен морфин в таблетках пролонгированного действия по 30 мг 2 раза в сутки, лорноксикам по 4 мг 2 раза в сутки, прегабалин по 75 мг 1 раз в сутки. После первой таблетки морфина пациентка отметила весьма значительное снижение интенсивности боли – на 40% (до 2 баллов), но через 2–3 ч возникли выраженная тошнота и рвота, в связи с чем дозу морфина снизили и назначили таблетки морфина лонг в дозе 10 мг по 2 таблетки 2 раза в сутки, а также метоклопрамид по 10 мг внутримышечно 2 раза в сутки, галоперидол в каплях до 3 мг/сут.

На фоне проводимой терапии рвота нивелировалась, но оставалась выраженная тошнота, которая не позволяла пациентке принимать пищу, несмотря на введение метоклопрамида. Дозу морфина снизили снова до 10 мг 2 раза в сутки, на фоне чего болевой синдром усилился с 2 до 5 баллов при движении и 3 баллов в покое, боль оставалась достаточно интенсивной, но пациентка предпочла ее терпеть, поскольку тошнота и рвота были менее выражены.

Пациентке выполнен весь запланированный объем лучевой терапии, и через 2–3 нед после ее окончания боль уменьшилась настолько, что стало возможным отказаться от приема всех анальгетиков, включая морфин. В последующие 3 мес боль оставалась слабой (около 2 баллов) и не влияла на качество жизни. Однако в ноябре 2021 г. у пациентки возобновились сильные боли в правой плечевой кости, она начала прием морфина в таблетках по 10 мг 2 раза в сутки, лорноксикам по 4 мг 2 раза в сутки, прегабалин по 75 мг 1 раз в сутки. При этом ХБС контролировался плохо, а повышение дозы морфина сопровождалось выраженной тошнотой и иногда рвотой.

В декабре 2021 г. пациентке предложено участие в клиническом исследовании «Открытое сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Тафалгин», разъяснены основные цели и задачи исследования, ее проинформировали об ожидаемой пользе и степени риска. Пациентка приняла решение участвовать в клиническом исследовании, была госпитализирована в отделение, на момент нача-

ла участия ее беспокоили боли в правом плечевом суставе, левой половине грудной клетки, в правой нижней конечности. Интенсивность боли по NRS – 5 баллов, DN4 – 4 балла.

После скрининга пациентку рандомизировали в группу пациентов, которые получали препарат Тафалгин в индивидуально подобранной дозе на всем протяжении исследования: 6 дней в стационаре (на этапе подбора дозы) и 84 дня амбулаторно.

До первого введения препарата Тафалгин интенсивность боли оценивалась на уровне 6 баллов по NRS (0/10), через 1 ч после первой инъекции пациентка отметила полную редукцию боли. Последующая инъекция потребовалась через 10 ч. Прорывов боли, требующих дополнительных анальгетиков, в 1-й день не зафиксировано. Ночью пациентка впервые за долгое время спала спокойно.

На 2-й день для полноценного контроля боли введены 3 инъекции препарата Тафалгин по 4 мг подкожно в 07:35, 16:00, 22:05, на фоне которых не выявлено никаких НЯ, а интенсивность боли оставалась в пределах 0–2 балла. Эта схема введения оказалась достаточно эффективной, со слов пациентки, она впервые за последнее время достигла такого хорошего анальгетического эффекта, смогла выпиться, появился аппетит. Мы отметили значимые изменения в клинической картине. Раньше пациентка угрюмо встречала врача, сидя в постели, и нехотя, с трудом двигалась, ее кожа имела землистый оттенок, видимые слизистые были субцианотичны. После смены анальгетика на 2-й день на щеках пациентки появился легкий румянец, периферический вазоспазм исчез, цианоза на видимых слизистых не осталось, взгляд спокойный, даже радостный, появился аппетит и увеличилась физическая активность.

Среднесуточный балл интенсивности боли по NRS (0/10) за последние 3 дня на подобранной дозе препарата Тафалгин 4 мг подкожно 3 раза в сутки составил 1,22 балла по NRS, что демонстрирует отличный анальгетический эффект, свидетельствует о правильно подобранной и эффективной дозе препарата. Оценка эффективности терапии как пациентом, так и врачом-исследователем по 5-балльной шкале Лайкерта составила 5 баллов, что указывает на значительное улучшение общего состояния. Согласно условиям протокола с подобранной схемой терапии препаратом Тафалгин пациентка выписана домой, ей выданы препарат и дневники.

На предусмотренных протоколами визитах на 28, 56 и 84-й дни от начала терапии проводилась оценка общего состояния пациентки, оценивались динамика жалоб и интенсивности болевого синдрома, а также проводился контроль лабораторных и инструментальных данных.

За весь период участия в исследовании болевой синдром купировался хорошо, прорывов боли не наблюдалось, ночной сон восстановился, пациентка за время наблюдения прибавила в весе на 5 кг за счет восстановления аппетита. По данным лабораторных и инструментальных методов исследования, а также оценки жизненно важных функций организма клинически значимых отклонений не зарегистрировано.

В дальнейшем после окончания исследования по протоколу пациентке вновь назначен морфин в таблетках по 10 мг 2–3 раза в сутки. Тошнота возобновилась, рвоты не было. После смены препаратов химиотерапии (на гемцитабин) интенсивность боли с марта 2022 г. уменьшилась, потребность в приеме морфина также значительно снизилась до 10 мг/сут при приемлемом уровне проявлений НЯ.

## Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует высокую потребность в безопасных и эффективных анальгетиках для терапии хронической боли в практической онкологии у пациентов, которые плохо переносят

опиоиды на этапе радикальной и паллиативной противоопухолевой терапии, при оказании паллиативной помощи в терминальной стадии опухолевого процесса. Этим пациентам достаточно сложно помочь, поскольку такие болевые синдромы зачастую расцениваются врачами как ноципластические (психогенные), пациентам часто назначаются антидепрессанты, анксиолитики, бензодиазепины, нейролептики и другие психотропные препараты, действие которых, как правило, не решает проблему контроля боли.

Без сомнения, высокоэффективный и не требующий предметно-количественного учета препарат будет востребован не только в онкологии и паллиативной помощи, но и других областях медицины: в неврологии, терапии, травматологии, хирургии, анестезиологии и реаниматологии, ревматологии и гериатрии. Его значимым ограничением для амбулаторного применения является инвазивная форма в виде инъекций, а также необходимость хранения в холодильнике (2–8°C). Хотя, как показывает приведенный клинический пример, это не стало проблемой для пациентки, которая испытывала тяжелые побочные эффекты после приема морфина.

Препарат может применяться у пациентов с орофациальной болью, которые не могут принимать пероральные анальгетики или в случаях, когда трансдермальная терапевтическая система фентанила недостаточно эффективна из-за истощения подкожно-жировой клетчатки (у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта), у пациентов преклонного возраста, где также диффузия через кожу фентанила из трансдермальной терапевтической системы затруднена, а также при плохой переносимости опиоидных анальгетиков, как описано в представленном клиническом случае. Появление высокоэффективного нового отечественного анальгетика, не имеющего аналогов в мире, дает большое поле для новых исследований его возможностей в различных областях медицины, а также для разработки новых неинвазивных форм препарата.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке фармацевтической компании Сотекс. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** This study was supported by Sotex Pharm Firm. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Лекарственный препарат Тафалгин подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Вы можете помочь, сообщая информацию о любых нежелательных реакциях, которые возникли в период применения лекарственного препарата (в том числе и о случаях его неэффективности).

Компания-производитель обращается к работникам системы здравоохранения и пациентам с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях:

- по электронному адресу: [pharmacovigilance@sotex.ru](mailto:pharmacovigilance@sotex.ru);
- по телефону «горячей линии» (звонок по России бесплатный): +7(800)250-48-25;
- по телефонам московского офиса (с 9:00 до 18:00 МСК): +7(495)231-15-12 (доп. 27-09) или (доп. 27-99).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caraceni A, Shkroda M. Cancer Pain Assessment and Classification. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):510. DOI:10.3390/cancers11040510
2. World Health Organization. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. Geneva: World Health Organization. 2018.
3. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):CD012592. DOI:10.1002/14651858.CD012592
4. Stein C, Schäfer M, Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med*. 2003;9(8):1003-8. DOI:10.1038/nm908
5. Колесников Ю.А., Беспалов А.Ю., Драволлина О.А., Звартау Э.Э. Фармакология мю-опиоидов: пути развития. СПб: ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2021, с. 16 [Kolesnikov IuA, Bepalov AYu, Dravolina OA, Zvartau EE. Farmakologiya miu-opioidov: puti razvitiia. Saint Petersburg: FGBOU VO PSPbGMU im. akad. I.P. Pavlova, 2021, s. 16 (in Russian)].
6. Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р., и др. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожно-го введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. *Опухоли головы и шеи*. 2022;12(2):89-107 [Kosorukov VS, Abuzarova GR, Zakharochkina ER, et al. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2022;12(2):89-107 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107
7. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева 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 GR, Kosorukov VS, Gamzeleva OYu, et al. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Tafalgin u patsientov s onkologicheskoi bol'iu. Rezul'taty otkrytogo sravnitel'nogo mnogotsentrovogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniia. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2022;11(5):38-48 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog20221105138
8. Galley HF, Mahdy A, Lowes DA. Pharmacogenetics and anesthesiologists. *Pharmacogenomics*. 2005;6(8):849-56. DOI:10.2217/14622416.6.8.849



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022