

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-43-50>

# Орофациальная боль в онкологии: применение нового пептидного анальгетика тафалгина

Г.Р. Абузарова<sup>1,2</sup>, Р.Р. Сарманаева<sup>1,2</sup>, Г.С. Алексеева<sup>3</sup>, С.В. Кузнецов<sup>1</sup>, А.Р. Геворков<sup>1</sup>, Н.А. Федоренко<sup>1</sup>, Д.А. Зарецкая<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

**Контакты:** Регина Рашитовна Сарманаева [r.sarm@mail.ru](mailto:r.sarm@mail.ru)

У пациентов с опухолями головы и шеи сильная боль возникает чаще, чем у пациентов со злокачественными новообразованиями других локализаций. У 1/3 больных она является первым признаком заболевания, и к моменту постановки диагноза уже 50 % больных испытывают ее. Противоопухолевая терапия зачастую не только не приносит облегчения, но может и усугубить боль, что снижает приверженность пациентов к лечению и ухудшает прогноз и качество жизни. Некоторые больные в стадии ремиссии продолжают испытывать боль как следствие проведенной терапии. В связи с этим орофациальный болевой синдром делят на 3 периода в зависимости от механизма его возникновения и тактики лечения: боль на этапе постановки диагноза, болевой синдром, обусловленный проводимой противоопухолевой терапией, и боль в стадии ремиссии. Выраженность орофациального болевого синдрома у большинства пациентов настолько высока, что требует назначения опиоидных анальгетиков. Их альтернативой может стать представитель новой группы обезболивающих препаратов – пептидных анальгетиков – тафалгин. Механизм его действия обусловлен высокоселективным агонизмом к  $\mu$ 1-опиоидным рецепторам. Представленный клинический пример демонстрирует хороший анальгетический эффект тафалгина и возможность его применения как альтернативы анальгетикам второй ступени обезболивания.

**Ключевые слова:** онкология, орофациальная боль, опиоидные анальгетики, тафалгин

**Для цитирования:** Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Алексеева Г.С. и др. Орофациальная боль в онкологии: применение нового пептидного анальгетика тафалгина. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):43–50. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-43-50>

## Orofacial pain in oncology: use of a new analgesic peptide tafalgin

G.R. Abuzarova<sup>1,2</sup>, R.R. Sarmanaeva<sup>1,2</sup>, G.S. Alekseeva<sup>3</sup>, S.V. Kuznetsov<sup>1</sup>, A.R. Gevorgov<sup>1</sup>, N.A. Fedorenko<sup>1</sup>, D.A. Zaretskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

**Contacts:** Regina Rashitovna Sarmanaeva [r.sarm@mail.ru](mailto:r.sarm@mail.ru)

In patients with head and neck tumors severe pain is more common than in patients with malignant neoplasms of other locations. At a third of patients, pain is the first characteristic of the disease, and after diagnosis, one half of the patients are already having pain syndrome. Antitumor treatment often not only bring relief, but can intensify pain, which can reduce wish to treated. Part of cancer survivor continue to experience. Thus, orofacial pain syndrome should be share depending on the mechanism of appearence and tactics of treatment on three periods: pain at the stage of diagnosis, then pain syndrome in process antitumor therapy and pain in remission. It is actually if it necessary to prescribe opioid analgesics, especially for a long time. Intensity of orofacial pain syndrome is usually strong and often need to prescribe opioid analgesics. Option to opioid analgesics may be a representative of a new group of analgetics – peptide

analgesics – tadalafil. The mechanism of action is due to highly selective agonism to the m1-opioid receptors. The presented clinical example demonstrates the good analgesic effect of tadalafil and the possibility use as option to analgesics of the second stage of pain management.

**Keywords:** oncology, orofacial pain, opioid analgesics, tadalafil

**For citation:** Abuzarova G.R., Sarmanava R.R., Alekseev G.S. et al. Orofacial pain in oncology: use of a new analgesic peptide tadalafil. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(3):43–50. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-43-50>

## Введение

Боль — один из самых частых и мучительных симптомов у онкологических пациентов. Ее неадекватный контроль приводит к нерегулируемому выбросу катехоламинов, следствием чего являются повышение артериального давления и тахикардия. Дезадаптация вегетативных функций вызывает нарушение сна, резкое снижение аппетита, угнетение психоэмоционального статуса, что способствует нарастанию общей слабости, развитию депрессии, кахексии. Как следствие возникает иммуносупрессия, и эффективность противоопухолевой терапии снижается, или она проводится в редуцированном объеме, что ухудшает показатели выживаемости при злокачественных новообразованиях (ЗНО).

У пациентов с опухолями головы и шеи сильная боль возникает чаще, чем у пациентов с ЗНО других локализаций [1, 2]. В классификации боли Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) есть раздел «Орофациальная боль». У пациентов с ЗНО ротовой полости боль является самым тяжелым симптомом, приводящим к резкому снижению качества жизни [3]. Приблизительно 40 % больных жалуются на неадекватный контроль боли даже на фоне анальгетической терапии [4].

В самом начале заболевания роль боли защитная; болевой синдром заставляет пациента обратиться к врачу. Фактически у каждого 3-го пациента с ЗНО полости рта боль является первым симптомом, приводящим к диагностическому поиску и выявлению онкологического процесса. В дальнейшем защитная роль боли утрачивается, плохо купируемый болевой синдром становится серьезной проблемой для соматического и психологического здоровья пациента. К моменту постановки окончательного онкологического диагноза и выбора лечебной тактики болевой синдром наблюдается у каждого 2-го пациента. Как это ни парадоксально, у большей части больных противоопухолевая терапия орофарингеальной зоны (хирургическое вмешательство, лучевая терапия (ЛТ), лекарственное лечение) является причиной усиления боли. В период проведения специального лечения количество пациентов, нуждающихся в обезболивающей терапии, возрастает до 80 %, а впоследствии, в стадии ремиссии, примерно 33 % пациентов продолжают жаловаться на боли разной степени интенсивности [1].

У пациентов с опухолями головы и шеи выделяют 3 периода болевого синдрома:

- 1) болевой синдром в дебюте заболевания, на этапе постановки диагноза;
- 2) болевой синдром, обусловленный проводимой противоопухолевой терапией;
- 3) болевой синдром у пациентов в стадии ремиссии: — как осложнение проведенного лечения; — возникший на фоне коморбидных заболеваний.

Такое деление обусловлено особенностями механизма возникновения боли и тактики анальгетической терапии.

## Особенности орофациального болевого синдрома

Болевой синдром орофациальной области — один из самых тяжелых и плохо поддающихся лечению, что обусловлено рядом особенностей. Ноцицептивный компонент боли может быть связан с масс-эффектом, сдавлением расположенных рядом структур, изъязвлением и воспалением. Он поддерживается постоянной секрецией воспалительных медиаторов (эндотелин, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкины протеаза, брадикинин и др.), которые непосредственно возбуждают, повышают чувствительность первичных афферентных нейронов, иннервирующих окружающие опухоль ткани [5–8].

Симптоматика тригеминальной невропатической боли — ощущения жжения, покалывания, острых прострелов по типу ударов током — в дебюте заболевания зачастую приводит к потере времени, поскольку пациент с диагнозом «тригеминальная невралгия» получает консервативное лечение, и лишь при его неэффективности начинается более активный диагностический поиск и возникает подозрение на онкологический процесс. Выраженный невропатический компонент обусловлен 2 основными причинами: высокой плотностью нервных окончаний данной области и агрессивной инфильтрацией опухолью нервов по эпинеуральному, перинеуральному и эндоневральному пространствам (так называемая перинеуральная инвазия) [9]. По данным ряда авторов, около 80 % пациентов с раком головы и шеи имеют перинеуральную инвазию. Именно с ней связаны прогрессирование опухоли и многочисленные локальные рецидивы [10].

Одной из главных особенностей и значимой проблемой при опухолях головы и шеи является механическая

стимуляция структур полости рта, связанная с актами речи, жевания и глотания, которая вызывает резкое усиление болевого синдрома (прогнозируемые прорывы боли). Большинство пациентов с раком полости рта сообщают о значительно более высокой интенсивности функциональной боли по сравнению со спонтанной болью, что вынуждает их отказываться от приема пищи и общения [11].

Немаловажную роль в хронизации болевого синдрома играет неадекватная анальгетическая терапия (назначение в качестве анальгетиков нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) независимо от типа и интенсивности болевого синдрома). Для полного контроля боли анальгетическая терапия назначается с учетом ее интенсивности по алгоритму лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных, который был разработан более 25 лет назад. Достижения последних десятилетий в понимании механизмов боли и синтез новых молекул для анальгетиков способствовали ряду изменений в принципах терапии болевого синдрома у пациентов с ЗНО, особенно у пациентов с хорошим прогнозом. У данной категории больных проводится коррекция как ноцицептивного компонента боли, так и (обязательно) невропатического (при его наличии). Адъюванты, направленные на коррекцию невропатического компонента, такие как габапентиноиды, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, трициклические антидепрессанты (ТЦА), имеют одно из решающих значений для достижения успешного лечения боли, что указано в клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» и рекомендациях по поддерживающей и сопроводительной терапии Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [12, 13].

В тактике терапии пациентов с хорошим прогнозом приоритет отдается неопиоидным анальгетикам; опиоиды назначаются с обязательной оценкой потенциальных пользы и риска и стратификации риска опиоидной зависимости. Более того, в рекомендации RUSSCO 2022 г. (с поправками 2023 г.) для терапии болевого синдрома средней и сильной степеней выраженности при распространенных и генерализованных формах ЗНО и болевых синдромах, обусловленных противоопухолевым лечением, в дополнение к опиоидным анальгетикам рекомендован новый высоко-селективный агонист  $\mu 1$ -опиоидных рецепторов тафалгин, поскольку он не влияет на метаболизм химиотерапевтических препаратов. Данный препарат предлагается как альтернатива при неэффективности и/или непереносимости НПВС у пациентов с одинофагией, дисфагией, плохо контролируемой рвотой, т. е. в случаях, когда пероральный прием лекарственных средств резко затруднен или невозможен, а трансдермальный путь

введения анальгетиков неэффективен [13]. Основной категорией таких пациентов являются больные с орофарингеальными болевыми синдромами на различных этапах онкологического процесса. При данном подходе удастся достичь хорошего анальгетического эффекта в 70–97 % случаев [14].

### Боль на фоне консервативного лечения

Достижения современной онкологии, новые научные парадигмы и протоколы терапии ЗНО головы и шеи увеличивают медианы безрецидивной и общей выживаемости. Лечение становится более агрессивным, что повышает риск развития осложнений. Парадокс лечения орофарингеальной зоны заключается в том, что лечение, направленное на продление жизни пациента, становится причиной сильных болей, приводящих к резкому снижению качества жизни и даже в ряде случаев к смерти.

У большинства пациентов, проходящих химиотерапию и лучевую терапию по поводу рака головы и шеи, развивается чрезвычайно болезненный оральный мукозит [15, 16]. Он возникает у 60–70 % больных орофарингеальным раком при проведении стандартного режима фракционирования и практически у 100 % больных при использовании нетрадиционных режимов ЛТ или химиолучевой терапии. Выраженный болевой синдром формируется на фоне развития сливного мукозита, соответствующего III степени эпителиита по шкале токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), который обычно возникает по мере увеличения дозы до 30 Гр (обычно на 3-й неделе после начала ЛТ), достигает пика на 5–7-й неделе и сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев после терапии [17].

Ведение пациентов с лучевым мукозитом требует комплексного подхода, включающего 3 базовых компонента в терапии сопровождения: ранозаживление, анальгетическую терапию и нутритивную поддержку. Из рациона следует исключить острую, кислую, горячую пищу, алкогольсодержащие напитки; питание должно быть щадящим, но высокобелковым, с приемом достаточного количества жидкости [18, 19]. Местная терапия назначается в зависимости от выраженности повреждения слизистых орофарингеальной области, а также ксеростомии, интенсивности болевого синдрома, наличия признаков инфицирования. Успешное лечение включает снижение интенсивности болевого синдрома, что положительно влияет на качество жизни пациентов, облегчая прием пищи, гигиену полости рта, речь, снижает потребность в парентеральном питании и установке гастростомы [20, 21].

При неэффективности анальгетиков 1-й степени на фоне применения местной терапии (НПВС, местные анестетики) без промедления назначаются наркотические анальгетики. Предпочтительными являются препараты

с наименьшим наркогенным потенциалом (например, трамадол, тапентадол). При их неэффективности используют сильные опиоидные анальгетики ограниченным курсом с титрацией доз и применением ко-анальгетиков (противовоспалительных средств (местно и системно), местных анестетиков, протективных средств для слизистой оболочки полости рта) и адъювантных препаратов (противоэпилептических препаратов или ТЦА) — так называемая мультимодальная анальгезия на период проведения лечения [22]. По данным зарубежных авторов и отделения лучевой терапии Московского научно-исследовательского института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 78–83 % больных, получающих лучевую (ЛТ) или химиолучевую терапию по поводу рака головы и шеи, требовалось назначение опиоидных анальгетиков. Подавляющее большинство пациентов получали трамадол и тапентадол, сильные опиоидные анальгетики понадобились в 3 % случаев [23]. Из особенностей обезболивания при выраженных патологических изменениях в полости рта и глотке стоит отметить сложность при приеме пероральных и трансмукозальных форм препаратов: пациенты не могут проглотить таблетки и капсулы или растворить обезболивающую таблетку под языком.

### **Боль у пациентов с опухолями орофарингеальной зоны в стадии ремиссии**

Боль у пациентов в стадии ремиссии обусловлена двумя основными причинами: последствиями противоопухолевого лечения и коморбидными заболеваниями. Каждый третий пациент продолжает жаловаться на боли через 6 мес после завершения противоопухолевой терапии, зачастую интенсивность болевого синдрома бывает даже выше, чем до лечения [24]. Более 50 % работающих до выявления ЗНО головы и шеи пациентов после лечения рака не смогли вернуться к работе; основным предиктором инвалидности была боль [25, 26]. При этом нельзя не учитывать возможность развития рецидива опухоли даже спустя 10–15 лет после радикального лечения.

Хирургические вмешательства вызывают повреждение нервов и тканей, что может привести к развитию хронического послеоперационного болевого синдрома. Приблизительно у 50 % пациентов, перенесших резекцию кости нижней челюсти, возникает регионарная гипералгезия или аллодиния. Послеоперационная боль наиболее выражена у больных, получавших адъювантную ЛТ [3]. После оперативных вмешательств на околоушной слюнной железе, подвисочной ямке и/или парафарингеальном пространстве у 9 % пациентов развивается очень неприятный болевой синдром — интенсивная, похожая на удар током боль в околоушной области после первого кусания пищи в каждый ее

прием, которая постепенно стихает. Обычно пациенты сообщают о невыраженном болевом синдроме, но он оказывает значительное влияние как на качество жизни, так и на физическое здоровье [27–29].

В ряде случаев на фоне высокой эффективности ЛТ рака полости рта и ротоглотки развиваются лучевые реакции и осложнения. Как уже было описано выше, лучевой мукозит зависит от дозы, обычно появляется на 3-й нед от начала ЛТ и имеет тенденцию к заживлению в течение нескольких недель после ее окончания. Однако у некоторых пациентов стойкий мукозит может наблюдаться даже после завершения ЛТ, а в ряде случаев, когда регенеративные функции уступают дегенеративным, развивается радионекроз. Некроз мягких тканей зачастую начинается с небольшого язвенного дефекта слизистой оболочки, который при неадекватной терапии постепенно увеличивается в диаметре и распространяется глубже. Боль, как правило, усиливается по мере усугубления некроза мягких тканей, к тому же повышается риск инфицирования и резко снижается качество жизни пациента [30]. Радионекроз мягкого неба и носоглотки может привести к глоточной недостаточности или стенозу носоглотки, хотя истинная частота их развития неизвестна [18].

Одним из серьезных поздних лучевых осложнений является остеорадионекроз нижней челюсти, частота развития которого составляет около 5 %. Тяжелый остеорадионекроз нижней челюсти резко снижает качество жизни и функциональный прогноз. Зачастую он сопровождается выраженным болевым синдромом, требующим назначения системных анальгетиков и адъювантных препаратов на длительный срок [3].

У пациентов в стадии ремиссии риск возникновения побочных эффектов применяемых анальгетиков и хорошее качество жизни должны быть сбалансированы. Приоритет отдается неопиоидным и адъювантным анальгетикам, а также нефармакологическим методам терапии боли. Наркотических анальгетиков следует избегать как можно дольше, но и затягивать с их назначением только из-за опасений вызвать опиоидную зависимость не стоит, поскольку применение низких доз этих препаратов короткими курсами не вызывает привыкания.

Альтернативой опиоидным анальгетикам при болевых синдромах средней и сильной степеней выраженности является тафалгин. На российском фармацевтическом рынке он появился в 2022 г. Тафалгин является представителем новой группы обезболивающих препаратов — пептидных анальгетиков. Механизм его действия обусловлен высокоселективным агонизмом к  $\mu 1$ -опиоидным рецепторам. По результатам клинических исследований II и III фаз анальгетический потенциал тафалгина сопоставим с эффективностью морфина [31]. Из особенностей препарата следует отметить отсутствие участия в его метаболизме системы



цитохрома Р450, лекарственного взаимодействия и активных метаболитов, что особенно важно для онкологических пациентов в период химиотерапии или химиолучевого лечения. К наиболее часто встречающимся побочным эффектам тафалгина относятся нарушения со стороны периферической нервной системы (парестезии, чувство жжения), а также слабость, ощущения жара по всему телу, головокружение и др. Все нежелательные явления, как правило, имеют легкую или среднюю степени тяжести и проходят в течение 20–30 мин самостоятельно, без применения фармакологических средств.

Наличие выраженного анальгетического эффекта тафалгина не могло не заинтересовать нас. Мы стали включать его в терапию болевых синдромов у пациентов с опухолями орофарингеальной зоны при недостаточной эффективности НПВС и местной терапии в качестве альтернативы опиоидным анальгетикам. Опыт использования этого препарата у пациентов с лучевым оральным мукозитом в настоящее время недостаточен для статистического анализа, но мы считаем, что приведенный клинический пример поможет составить представление об особенностях его применения.

### Клинический пример

**Пациентка И.,** 59 лет, в 2019 г. получила противоопухолевое лечение (химиолучевое лечение в суммарной очаговой дозе (СОД) 72 Гр на фоне введения цисплатина) по поводу плоскоклеточного рака ротоглотки, сT2N0M0, II степени. Двумя годами позже, в 2021 г., в связи с рецидивом заболевания ей было выполнено хирургическое вмешательство в объеме гемиглоссэктомии. При контрольном осмотре (через 6 мес после операции) диагностирован рецидив. Проведены 5 курсов химиоэмболизации по схеме DC с последующей повторной дистанционной ЛТ в разовой очаговой дозе 3 Гр до СОД 45 Гр. Лечение завершено в середине февраля 2023 г. В ходе контрольного обследования, проведенного в июне 2023 г., данных, свидетельствующих о рецидиве и отдаленном метастазировании, не получено. По результатам компьютерной томографии (КТ) шеи с внутривенным контрастированием на фоне артефактов от металлических зубных протезов данных о наличии дополнительных образований, а также участков повышенного накопления контрастного вещества в мягких тканях корня языка и правой боковой стенки ротоглотки не получено. Увеличенных лимфатических узлов на шее также не выявлено. По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, от июля 2023 г. очагов с патологическим метаболизмом  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы, характерных для опухолевого процесса, не обнаружено.

В процессе проведения ЛТ пациентка отметила появление болей в горле справа, в полости рта, усиливающихся при глотании и разговоре. Лечилась самостоятельно, принимала различные НПВС (преимущественно

кеторолак), а также полоскала горло отваром ромашки и раствором мирамистина. Однако интенсивность боли не снизилась. После КТ (описано выше) и исключения прогрессирования заболевания пациентка обратилась в Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», где была проконсультирована радиотерапевтом отделения реабилитации после ЛТ. В связи с имеющимся тризмом полноценный осмотр полости рта затруднен. В доступных осмотрах визуализировался язвенный дефект с некротическим налетом на боковой поверхности корня языка размерами  $1,5 \times 2$  см. Назначен курс реабилитационных мероприятий: магнитолазерная терапия на аппарате «Рикта» на область шеи справа, височно-нижнечелюстной сустав, электрофорез с димексидом на шею с обеих сторон, орошение ротовой полости сферогелем, курсовой прием актовегина, противоотечная терапия.

На момент осмотра пациентка жаловалась на наличие дефекта слизистой в полости рта, который вызывал постоянные боли в горле справа, жгущие и стреляющие боли в полости рта с иррадиацией в ухо и височную область справа. Боль мешала полноценно принимать пищу и разговаривать. Ночной сон также был нарушен из-за болевого синдрома, который возникал при проглатывании слюны.

Интенсивность боли по нумерологической шкале боли (от 0 до 10 баллов) в покое оценивалась в 3 балла, при разговоре и приеме пищи — в 6 баллов. Оценка по опроснику нейропатической боли ДН4 составила 4 балла, что свидетельствовало о высокой вероятности невропатического компонента, требующего специальной фармакологической коррекции.

Согласно современному алгоритму трехступенчатой лестницы обезболивания Всемирной организации здравоохранения пациентке при недостаточном эффекте НПВП следовало назначить анальгетики 2-й ступени обезболивания, например, трамадол или низкие дозы сильных опиоидов [31]. Однако характерологической особенностью больной была опиоидофобия. Пациентка всегда с опасением относилась к сильнодействующим препаратам, особенно к опиоидам, и категорически возражала против их использования. В качестве альтернативы опиоидным анальгетикам было решено назначить новый неопиоидный препарат тетрапептидной структуры тафалгин в комбинации с антинейропатическим средством — габапентиноидом прегабалином. В условиях дневного стационара пациентка получала утром тафалгин в дозе 4 мг подкожно 1 раз в день в течение 5 дней. Эффект анальгезии (оценка по нумерологической шкале боли 0–1 балл) сохранялся в течение 12–14 ч, что позволяло больной спокойно принимать воду, пищу и разговаривать. Вечером, когда нарастал отек и усиливался невропатический компонент боли, пациентка принимала прегабалин в дозе 75 мг 1 раз на ночь.

*Проведенные реабилитационные мероприятия, адекватная анальгетическая терапия и полноценное питание способствовали быстрому регрессу лучевого мукозита, снижению остроты боли в течение недели на 50 %, что позволило отменить тафалгин через 5 дней; прием прегабалина был продолжен еще на 14 дней. В настоящее время пациентка полностью реабилитирована и не принимает никаких анальгетиков.*

### Заключение

Проблема безопасной и эффективной терапии боли на этапах противоопухолевого лечения остается актуальной. Она диктует необходимость разработки и регистрации для клинического применения новых обезболивающих препаратов различных фармакологических групп. Этот процесс не заканчивается, он эволюционирует, и мы стали свидетелями появления принципиально нового препарата тафалгина, уникальность которого состоит в его селективном воздействии на  $\mu 1$ -опиоидные рецепторы. Его молекула не имеет обязательного структурного элемента всех опиоидов — бензольного кольца, соединенного с атомом азота. Она состоит из 4 аминокислот, но тем не менее полноценно

активирует антиноцицептивную систему, нарушая межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях центральной нервной системы, а также изменяет интенсивность восприятия боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга [30]. Связывание тафалгина с опиоидными рецепторами обратимо, что нивелирует риск развития побочных эффектов, связанных с гиперактивацией этих рецепторов. Поэтому при довольно высокой эффективности данный препарат не имеет побочных эффектов, характерных для лекарственных средств опиоидного ряда. Это свойство позволяет отсрочить использование классических опиоидов на этапах противоопухолевого лечения.

Представленный клинический пример демонстрирует вариант полноценного контроля сильной орофациальной боли, вызванной лучевым мукозитом, без использования наркотических анальгетиков. Проводимое в настоящее время постмаркетинговое исследование препарата тафалгин «НИКИТА» даст более полное представление о его эффективности и переносимости при использовании не только в онкологии, но и в гематологии, паллиативной медицине, а также при терапии острой боли после хирургических вмешательств.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. van den Beuken—van Everdingen M.H., Hochstenbach L.M., Joosten E.A. et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51(6):1070–90. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340
2. van den Beuken—van Everdingen M.H., de Rijke J.M., Kessels A.G. et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18(9):1437–49. DOI: 10.1093/annonc/mdm056
3. Epstein J.B., Thariat J., Bensadoun R.-J. et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 2012;62:400–22. DOI: 10.3322/caac.21157
4. Epstein J.B., Wilkie D.J., Fischer D.J. et al. Neuropathic and nociceptive pain in head and neck cancer patients receiving radiation therapy. *Head Neck Oncol* 2009;1:26. DOI: 10.1186/1758-3284-1-26
5. Romero-Reyes M., Salvemini D. Cancer and orofacial pain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21(6):665–71. DOI: 10.4317/medoral.21515
6. Schmidt B.L. What pain tells us about cancer. *Pain* 2015;156(1):32–4. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000099
7. Epstein J.B., Elad S., Eliav E. et al. Orofacial pain in cancer: part II — clinical perspectives and management. *J Dent Res* 2007;86(6):506–18. DOI: 10.1177/154405910708600605
8. Benoliel R., Epstein J., Eliav E. et al. Orofacial pain in cancer: part I — mechanisms. *J Dent Res* 2007;86(6):491–505. DOI: 10.1177/154405910708600
9. Johnston M., Yu E., Kim J. Perineural invasion and spread in head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(3):359–71. DOI: 10.1586/era.12.9
10. Binmadi N.O., Basile J.R. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: a discussion of significance and review of the literature. *Oral Oncol* 2011;47(11):1005–10. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.002
11. Connelly S.T., Schmidt B.L. Evaluation of pain in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Pain* 2004;5(9):505–10. DOI: 10.1016/j.jpain.2004.09.002
12. Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (пересмотрены в 2023 г.). Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/400\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/400_2). Clinical Guidelines “Chronic pain syndrome in adult patients in need of palliative care” (revised in 2023). (In Russ.). Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/400\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/400_2).
13. Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO (пересмотрены в 2022 г., с поправками 2023 г.). Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/>. Recommendations on RUSSCO supportive and accompanying therapy (revised in 2022, with amendments in 2023). (In Russ.). Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/>.
14. von Gunten C.F. Pathophysiology of pain in cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(1):12–8. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31821218a7.
15. Campos M.I., Campos C.N., Aarestrup F.M., Aarestrup B.J. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol* 2014;2(3):337–40. DOI: 10.3892/mco.2014.253
16. Brook I. Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Cancer Radiother* 2021;25(5):507–13. DOI: 10.1016/j.canrad.2021.02.001
17. Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии Минздрава России», 2022. 514 с. National Guidelines for Palliative care in Oncology. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Institute — branch of the “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022. 514 p.

18. Chen S.-C. Oral dysfunction in patients with head and neck cancer: a systematic review. *J Nurs Res* 27(6):58. DOI:10.1097/jnr.000000000000036
19. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В. и др. Результаты внедрения индивидуальной программы сопровождения химиолучевой терапии у пациентов с опухолями головы и шеи. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(4):60–73. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-60-73  
Gevorkov A.R., Boyko A.V., Bolotina L.V. et al. Results of implementation of a program of individual support of chemoradiation therapy in patients with head and neck tumors. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(4):60–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-60-73
20. Геворков А.Р., Бойко А.В., Каприн А.Д. Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) больных опухолями головы и шеи. Современное состояние проблемы. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2022;67(1):65–76. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-65-76  
Gevorkov A.R., Boyko A.V., Kaprin A.D. Stereotactic radiation therapy (SBRT) in patients with head and neck tumors. The current state of the problem. *Medical Radiology and Radiation Safety* 2022;67(1):65–76. (In Russ.). DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-65-76
21. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В. и др. Новые клинические рекомендации Всемирной организации здравоохранения по терапии онкологической боли у взрослых и подростков. *Research'n Practical Medicine Journal* 2021;8(2):90–108. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-2-9  
Kaprin A.D., Abuzarova G.R., Nevzorova D.V. et al. New WHO guidelines for cancer pain in adults and adolescents. *Research and Practical Medicine Journal* 2021;8(2):90–108. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-2-9
22. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В., Шашков С.В. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орорфарингеальной области. *Опухоли головы и шеи* 2016;6(3):12–21. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-22-32  
Gevorkov A.R., Boyko A.V., Bolotina L.V., Shashkov S.V. Basic principles of managing radiation and drug induced mucositis and dermatitis for oropharyngeal squamouscell carcinoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2016;6(3):12–21. (In Russ.). DOI: https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2016-6-3-22-32
23. Epstein J.B., Hong C., Logan R.M. et al. A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010;18(8):1023–31. DOI: 10.1007/s00520-010-0897-7
24. Taylor J.C., Terrell J.E., Ronis D.L. et al. Disability in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:764–9. DOI: 10.1001/archotol.130.6.76
25. Thompson T.L., Pagedar N.A., Karnell L.H., Funk G.F. Factors associated with mortality in 2-year survivors of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol* 2011;137(11):1100–5. DOI: 10.1001/archoto.2011.179
26. Yang X., Yang X., Wang W. et al. Primary first bite syndrome of the parotid gland: case report and literature review. *Ear Nose Throat J* 2022;101(7):468–73. DOI: 10.1177/0145561320962584
27. Ghosh A., Mirza N. First bite syndrome: our experience with intraparotid injections with botulinum toxin type A. *Laryngoscope* 2016;126(1):104–7. DOI: 10.1002/lary.25571
28. Linkov G., Morris L.G., Shah J.P., Kraus D.H. First bite syndrome: incidence, risk factors, treatment, and outcomes. *Laryngoscope* 2012;122(8):1773–8. DOI: 10.1002/lary.23372
29. Blakaj A., Bonomi M., Gamez M.E., Blakaj D.M. Oral mucositis in head and neck cancer: Evidence-based management and review of clinical trial data. *Oral Oncol* 2019;95:29–34. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.05.013
30. 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. DOI: 10.17116/onkolog20221105138  
Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu. et al. The efficacy and safety of Tafalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2022;11(5):38–48. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20221105138
31. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva:

#### Вклад авторов

Г.Р. Абузарова: поиск источников литературы по теме статьи, научное редактирование;  
Р.Р. Сарманаева: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;  
Г.С. Алексеева: научное редактирование;  
А.Р. Геворков, С.В. Кузнецов: поиск источников литературы по теме статьи;  
Д.А. Зарецкая, Н.А. Федоренко: ведение пациентки.

#### Authors' contribution

G.R. Abuzarova: search for literature sources on the topic of the article, scientific editing;  
R.R. Sarmanaeva: literature review on the topic of the article, article writing;  
G.S. Alekseeva: scientific editing;  
A.R. Gevorkov, S.V. Kuznetsov: search for sources of literature on the topic of the article;  
D.A. Zaretskaya, N.A. Fedorenko: patient management.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Р. Абузарова / G.R. Abuzarova: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>  
Р.Р. Сарманаева / R.R. Sarmanaeva: <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>  
Г.С. Алексеева / G.S. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0001-8204-9032>  
С.В. Кузнецов / S.V. Kuznetsov: <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>

А.Р. Геворков / A.R. Gevorkov: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>  
Н.А. Федоренко / N.A. Fedorenko: <https://orcid.org/0009-0006-0484-8414>  
Д.А. Зарецкая / D.A. Zaretskaya: <https://orcid.org/0009-0008-2770-89921>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare that they have 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 информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics**  
The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 21.09.2023. **Принята к публикации:** 16.10.2023.  
**Article submitted:** 21.09.2023. **Accepted for publication:** 16.10.2023.