

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ТАЗОВОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ: ОТ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДО ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ (часть I)

Г. Р. Абузарова^{1,2}, Р. Р. Сарманаева^{1,2}, О. Н. Кирсанова¹

¹ Московский научно-исследовательский институт имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Ввиду обширности представленного материала статья разделена на две части. В первой приводятся данные литературы, обобщающие особенности патогенеза, распространенности и механизма возникновения различных типов онкологической боли, а также авторская классификация болевых синдромов в онкогинекологии. Отдельно описаны клиника и диагностика тазовой боли, дана характеристика отечественных обезболивающих препаратов для ее фармакотерапии, указаны показания к назначению препаратов, лекарственные формы, разовые и суточные дозы для терапии сильной и умеренной боли, а также противопоказания и возможные ограничения. Представленный материал дополнен описанием случаев из клинической практики.

Ключевые слова: онкогинекология, тазовая боль в онкологии, фармакотерапия тазовой боли, интервенционные методы терапии тазовой боли

MODERN STRATEGIES FOR THE TREATMENT OF PELVIC PAIN SYNDROME IN ONCOGYNECOLOGY: FROM PHARMACOTHERAPY TO INTERVENTIONAL METHODS (PART I)

G. R. Abuzarova^{1,2}, R. R. Sarmanaeva^{1,2}, O. N. Kirsanova¹

¹ Herzen Moscow Scientific Research Institute, a branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Due to the vastness of the presented material, the article is divided into two parts. The first section provides literature data summarizing the features of the pathogenesis, prevalence and mechanism of occurrence of various types of oncological pain, as well as the author's classification of pain syndromes in oncogynecology. The clinic and diagnosis of pelvic pain are described separately, the characteristics of domestic painkillers for its pharmacotherapy are given, indications for prescribing drugs, dosage forms, single and daily doses for the treatment of severe and moderate pain, as well as contraindications and possible limitations are indicated. The presented material is supplemented by a description of cases from clinical practice.

Keywords: oncogynecology, pelvic pain in oncology, pharmacotherapy of pelvic pain, interventional methods of pelvic pain therapy

Введение

Синдром хронической онкологической боли у пациенток с опухолями женской репродуктивной системы остается частым и, как правило, сложно контролируемым симптомом, ухудшающим качество жизни и реабилитационный по-

тенциал. И это не только синдром тазовой боли, существует значительное множество оснований для возникновения боли у пациенток с опухолями гинекологической сферы. В представленной статье суммированы современные данные о распространенности боли у онкогинекологических

больных, эффективности консервативной терапии и возможностях интервенционного лечения.

Несмотря на повышенное внимание к диагностике и лечению боли в последние 50 лет, она остается распространенным симптомом у онкологических больных. По данным метаанализа 2016 года, боль беспокоит 55,0 % пациентов во время терапии, 66,4 % пациентов паллиативного профиля и 39,3 % — после лечения. Хотя анальгетическая терапия проводится в большинстве случаев, но, по данным ряда авторов, 38 % пациентов по-прежнему испытывают боль средней и сильной интенсивности [1].

В онкогинекологии симптомный «портрет боли» включает высокую долю абдоминально-тазовой боли: в систематическом обзоре по гинекологическим опухолям средняя распространенность абдоминальной боли составляет 53,3 % [2]. Такие высокие показатели распространенности боли обусловлены большим количеством причин ее возникновения.

Классификация и патогенез болевых синдромов в онкогинекологии

Причины возникновения болевого синдрома у пациенток с опухолями гинекологической сферы весьма вариабельны, но их можно систематизировать в соответствии с общепринятой классификацией, предложенной М. Л. Гершановичем и М. Д. Пайкиным для всех локализаций злокачественных новообразований (9ЗНО) (табл. 1) [3].

Важно подчеркнуть, что различные типы боли могут встречаться на всех этапах противоопухолевого лечения, а также при достигнутой ремиссии и при прогрессировании опухолевого процесса, существенно снижая качество жизни пациенток.

Патогенез онкологической боли со временем меняется под влиянием роста самой опухоли, ее прогрессирования, развития различных осложнений (патологических переломов, инфицирования), проводимой противоопухолевой терапии (химиоиндуцированной нейропатии, послеоперационных хронических болевых синдромов, лучевых мукозитов и др.). Причины онкологи-

ческой боли меняются на протяжении лечения и наблюдения, что приводит к необходимости частой коррекции анальгетической и адьювантной терапии, ее периодической редукции или эскалации [4].

Механизмы развития онкологической боли многообразны, они включают ноцицептивную, ноципластическую, нейропатическую и смешанные типы боли. В развитии боли при онкологических заболеваниях основную роль играет воспалительный (ноцицептивный) механизм. Ноцицептивная боль возникает в результате активации ноцицепторов в ответ на повреждение тканей. Опухолевые клетки, иммунные клетки и стромальные компоненты микроокружения опухоли выделяют множество провоспалительных медиаторов: интерлейкины (IL-1 β , IL-6), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), простагландины (особенно PGE2), брадикинин и нейротрофические факторы (фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор глиальных клеток (GDNF)) и другие. Они воздействуют на специфические рецепторы, экспрессируемые первичными афферентными нейронами, такие как TRPV1, P2X3, NK1, а также натриевые каналы Nav1.7 и Nav1.8, вызывая периферическую сенсibilизацию и усиливая ноцицептивную передачу в спинной мозг. Повышенный уровень IL-6, в отличие от уровня TNF-альфа, коррелирует с интенсивностью боли у онкологических пациентов в стадии ремиссии, страдающих от хронической боли. Постоянная активация ноцицепторов приводит к высвобождению нейромедиаторов (субстанции P и глутамата), что повышает восприимчивость центральной нервной системы к болевым импульсам, снижает порог восприятия боли, в результате чего даже слабые стимулы могут вызывать непропорциональную реакцию в виде сильной боли (сенсibilизация ЦНС) [5].

Нейропатическая боль возникает из-за повреждения или патологического процесса, затрагивающего соматосенсорную часть нервной системы на периферическом или центральном уровне. Она возникает у 15–70 % онкологических больных на разных этапах противоопухолевой терапии. Довольно часто она сопровождается ноцицептивными болевыми синдромами,

Классификация болевых синдромов в онкогинекологии

| Типы болевых синдромов | Причины возникновения боли | Клинические примеры |
|---|--|---|
| Боль, обусловленная распространенностью основного опухолевого процесса при опухолях шейки матки, вульвы, влагалища, опухолях яичников | Боль, вызванная местным распространением опухолевого процесса | Местно-распространенные опухоли с вовлечением мочевого пузыря, прямой кишки, мягких тканей промежности и таза с инвазией в нервные стволы и сплетения, в костные структуры таза |
| Боль, обусловленная осложнениями основного опухолевого процесса | Боль в результате местных осложнений и отдаленных метастатических процессов | Ректовагинальные, пузырно-влагалищные свищи Гидронефроз и растяжение мочеточника при прорастании или сдавливании опухолью мочеточника Канцероматоз брюшины Кишечная непроходимость на фоне канцероматоза Напряженный асцит Метастатическая гепатомегалия Метастазы в костные структуры: кости таза, тела позвонков, крестец и др. Компрессия спинного мозга, компрессия корешков спинного мозга, сплетений и периферических нервов Метастазы в паховые и подвздошные лимфатические узлы с последующей компрессией нейрональных структур и лимфатической системы |
| Боль, обусловленная проводимым/проведенным противоопухолевым лечением | Осложнения хирургического лечения | Боль при спайках, отеках, лимфостазе, послеоперационные болевые синдромы |
| | Осложнения химиотерапии | Лекарственные мукозиты, полинейропатия, миалгия, артралгия, кожная токсичность |
| | Осложнения лучевой терапии | Неполные переломы после проведенной лучевой терапии, боль при хронических лучевых энтеритах, проктитах и циститах, лимбосакральные плексопатии, лимфостаз нижних конечностей |
| Боль при паранеопластических процессах | Боли возникают из-за экспрессии опухолью гормонов, цитокинов с последующей аутоиммунной реакцией, которая вовлекает как опухолевые, так и здоровые ткани организма | Паранеопластическая полинейропатия при раке яичников, тератоме яичника |
| Боль при последствиях астенизации | Боль в терминальной стадии опухолевого процесса | Пролежни, трофические язвы, запоры, кишечная непроходимость |

но иногда встречается как самостоятельный вид боли, например при химио-индуцированной полинейропатии или при фантомной боли. Новое определение психогенной боли — ноципластическая боль — появилось относительно недавно и отражает изменение ноцицептивной обработки при отсутствии явного структурного повреждения тканей [6]. В онкологической практике характер болевого синдрома, как правило, смешанный, имеет ноцицептивный (соматический и висцеральный), а также невропатический и ноципластический (психологиче-

ский) компоненты. В большинстве случаев боли носят постоянный характер, усиливаются при движении или в положении сидя (при наличии промежностного компонента), при дефекации или мочеиспускании (при распространении в прямую кишку или мочевой пузырь), могут усиливаться даже ночью в состоянии покоя (при костных метастазах).

Болевой синдром в онкогинекологии купируют с помощью фармакотерапии или интервенционных методов, но зачастую эти методы сочетаются и дополняют друг друга.

Фармакотерапия боли

Трехступенчатая лестница ВОЗ формально остается базой фармакотерапии в онкологии (НПВП/парацетамол → «слабые» опиоиды → «сильные» опиоиды ± адьюванты). Современные обзоры указывают, что при правильной реализации она обеспечивает контроль боли у значительной части пациентов, хотя формальные доказательства из рандомизированных исследований ограничены и разброс эффективности велик (20–100 %) [7].

Анальгетики для терапии слабой боли

Парацетамол — общеизвестный, широкодоступный анальгетик с хорошим профилем безопасности. Применяется для лечения слабой боли, а также в качестве коанальгетика при умеренной и сильной боли. Несмотря на хороший профиль безопасности, следует помнить, что парацетамол обладает потенциальной гепатотоксичностью, хотя острая гепатотоксичность при приеме парацетамола в терапевтических дозах крайне маловероятна. Считается, что он является причиной примерно половины всех случаев печеночной недостаточности в Великобритании и около 40 % в США [8].

В контексте ЗНО нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) применяются

для терапии слабой боли или как ко-анальгетики при умеренной и сильной боли. Применение НПВП в качестве адьюванта на фоне опиоидной терапии, особенно при наличии воспалительного компонента боли, позволяет обеспечить хорошей анальгетический эффект без дальнейшей эскалации дозы опиоидного анальгетика, однако длительный прием препаратов этой группы может привести к значимому росту нежелательных явлений, что и является причиной ограниченной возможности приема НПВП. В связи с огромным многообразием молекул и форм НПВП препарат следует подбирать для каждого пациента индивидуально, обращая внимание на сопутствующую патологию, возраст, планируемую противоопухолевую терапию. В клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (2021 г.), размещенных в рубрикаторе Минздрава РФ в приложении Г4, приводится таблица, в которой предлагается выбор безопасной тактики применения НПВП (табл. 2) [9].

В качестве средства для терапии слабой и умеренной боли при наличии противопоказаний к НПВП можно рассматривать применение препарата Нефопам, который зарегистрирован и производится у нас в стране. Нефопам —

Таблица 2

Приложение Г4. Факторы риска развития осложнений, связанных с приемом НПВП (для общей популяции), и рекомендации по назначению терапии

| Со стороны ЖКТ | Со стороны ССС | Со стороны почек | Со стороны печени |
|---|--|---|---|
| <p>Высокий риск:</p> <ul style="list-style-type: none"> – язвенный анамнез; – кровотечение и/или перфорация ЖКТ в анамнезе; – прием антикоагулянтов и/или антиагрегантов | <p>Очень высокий риск:</p> <ul style="list-style-type: none"> – диагностированное сердечно-сосудистое заболевание (ИМ, ОКС, реваскуляризация коронарных и других артерий, ОНМК, ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий); – значимый субклинический стеноз сонных и коронарных артерий; – осложненный СД; – ХБП 4 стадии | <p>Высокий риск:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ХБП; – СД; – множественная миелома; – интерстициальный нефрит; – папиллярный некроз; – прием других нефротоксичных препаратов | <p>Высокий риск:</p> <ul style="list-style-type: none"> – сопутствующие заболевания печени; – одновременный прием других гепатотоксичных препаратов; – злоупотребление алкоголем |
| <p>Рекомендации:</p> <ul style="list-style-type: none"> – оценить целесообразность назначения системных НПВП; – использовать парацетамол или коксибы +ИПП; – контролировать симптомы ЖКТ, функцию печени | <p>Рекомендации:</p> <ul style="list-style-type: none"> – избегать назначения любых системных НПВП; – оценить целесообразность назначения парацетамола | <p>Рекомендации:</p> <ul style="list-style-type: none"> – оценить целесообразность назначения системных НПВП; – контролировать функцию почек, АД | <p>Рекомендации:</p> <ul style="list-style-type: none"> – оценить целесообразность назначения системных НПВП; – избегать назначения парацетамола в дозе более 3 г/сут; – контролировать функцию печени |

неопиоидный анальгетик центрального действия, ингибирующий обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина, а также снижающий приток кальция и блокирующий потенциалзависимые натриевые каналы, что приводит к снижению активации постсинаптических глутаматергических рецепторов, таких как N-метил-D-аспаратные (NMDA) рецепторы. Обладает незначительным м-холиноблокирующим эффектом [10].

Нефопам выпускается в виде раствора для инфузий и внутримышечного введения 10 мг/1 мл: ампулы по 2 мл, а также в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 30 мг. В зависимости от выраженности болевого синдрома принимают внутрь по 30–90 мг 3 раза в сутки (р/с), внутримышечно — по 20 мг 3–4 р/с или внутривенно — по 20 мг (в физиологическом растворе или растворе глюкозы) 3–4 р/с. Максимальная суточная доза при приеме внутрь и внутривенном введении составляет 120 мг.

Во время введения нефопама и в течение 15–20 мин после инъекции пациент должен находиться в положении лежа. Нефопам следует с осторожностью назначать пожилым людям, так как его антихолинергические свойства могут привести к спутанности сознания, задержке мочи, запорам и сухости во рту [11].

Анальгетики для терапии умеренной и сильной боли

Трамадол — это анальгетик второй степени обезболивания, эффективен только при умеренной боли. Он является синтетическим анальгетиком центрального действия с двойным механизмом действия, включающим мю-опиоидную активность и ингибирование обратного захвата моноаминов (серотонина и норадреналина). Опиоидный механизм составляет 30 % от общего действия препарата. Трамадол в 5–10 раз слабее морфина, кроме того, сама молекула не обладает анальгетическими свойствами [12]. Анальгезирующий эффект трамадола обусловлен как опиоидными, так и неопиоидными механизмами, что подтверждается результатами многочисленных исследований. Трамадол метаболизируется в печени под действием цитохрома P450 до активных метаболитов. Учитывая

генетический полиморфизм цитохрома P450, примерно у 8–10 % пациентов трамадол не оказывает обезболивающего эффекта из-за медленного метаболизма [13].

Трамадол не назначают пациентам, получающим селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты и другие препараты, снижающие порог судорожной готовности, так как трамадол может индуцировать судороги и увеличивает риск развития серотонинового синдрома. Пациентам с эпилепсией или предрасположенностью к судорогам препарат следует назначать только по жизненным показаниям. Максимальная доза трамадола составляет 400 мг/сут., для пациентов старше 70 лет — 300 мг/сут.

Тапентадол — синтетический анальгетик центрального действия с двойным механизмом действия, но, в отличие от трамадола, он более активно взаимодействует с мю-опиоидными рецепторами и ингибирует обратный захват преимущественно норадреналина [14]. По своим характеристикам препарат близок трамадолу, но имеет более выраженный опиоидный компонент, что делает его в 3–5 раз эффективнее трамадола. Кроме того, он оказывает существенное влияние на невропатический компонент боли. Тапентадол применяется при умеренной боли в дозе до 200 мг/сут. и при сильной боли в дозе до максимальной дозы — 500 мг/сут. Эффективен при сильной боли наряду с классическими опиоидными анальгетиками, но обладает лучшим профилем гастроинтестинальной переносимости. Выпускается в таблетках пролонгированного действия (50, 100, 150, 200, 250 мг) и в таблетках, покрытых пленочной оболочкой (50 мг) [14].

Тафалгин — пептидный анальгетик, высокоселективный агонист мю1- опиоидных рецепторов, практически не взаимодействующий с мю2-подтипом рецепторов, что обеспечивает хороший обезболивающий эффект без развития нежелательных явлений, связанных с активацией мю2-подтипа рецепторов, таких как угнетение дыхания, когнитивные нарушения, тошнота и т. д. Благодаря пептидному строению молекулы Тафалгин быстро выводится из организма, не накапливаясь в нем. Он не нарушает

физиологическую десенсибилизацию и регенерацию функций рецепторов после их активации, в результате чего повторном введении не возникает толерантности. Внесен в практические рекомендации RUSCCO в качестве анальгетика при неэффективности и непереносимости НПВС у пациентов с орофациальной болью (мукозит, опухоли головы и шеи), с дисфагией, неконтролируемой рвотой или обструкцией желудочно-кишечного тракта, которые не могут принимать пероральные анальгетики или в случаях, когда введение препаратов посредством трансдермальных терапевтических систем недостаточно эффективно или противопоказано (кахексия, гипертермия, гипергидроз, аллергические реакции, пожилые пациенты), а также при плохой переносимости опиоидных анальгетиков. Препарат выпускается в растворе для подкожного введения (4 мг/1 мл) по 1,0 мл в ампулах или по 1,0 мл в шприцах с иглой. Максимальная разовая доза — 7 мг, суточная доза — 42 мг. Нельзя вводить внутримышечно и внутривенно. Продолжительность терапии устанавливается лечащим врачом [15, 16].

Фентанил — самый сильный наркотический анальгетик, среди препаратов, предназначенных для терапии хронической боли. Трансдермальные терапевтические системы (ТТС) с фентанилом является альтернативой в ситуациях, когда пероральный прием препаратов невозможен, например, при выраженной тошноте или рвоте, и предпочтительны для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, поскольку его метаболиты неактивны (в отличие от морфина).

Для перевода пациентов с перорального морфина (или с других опиоидов) на трансдермальный фентанил следует использовать таблицу эквивалентных доз опиоидных препаратов, которая также представлена в Приложении Г7. Таблица пересчета эквивалентных доз опиоидных анальгетиков взята из вышеупомянутых клинических рекомендаций «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (2021 г.) [9]. Применение стартовой высокой дозы высокой дозы трансдермального терапевтического средства фентанила (75 или

100 мкг\ч) у пациентов, ранее не принимавших опиоиды, сопряжено с вероятным риском передозировки фентанилом, поскольку пластырь содержит высокую дозу препарата. Основные ситуации, в которых пациенты подвергаются риску передозировки: ошибки в применении пациентами (ошибочное использование неправильной дозировки), самовольное увеличение дозы препарата, аппликация нового пластыря при неудаленном предыдущем ТТС, аппликация в полости рта или разжевывание пластыря. К ситуациям повышенного риска относятся использование электроодеял и грелок, интенсивные физические нагрузки, пребывание на солнце и повышение температуры тела пациента, поскольку при таких обстоятельствах всасывание фентанила из ТТС резко усиливается [17].

Морфин является золотым стандартом обезболивания. Он применяется в дозе от 5 мг до 30 мг в сутки (перорально) при умеренной боли, и в дозе выше 30 мг/сут. при сильной боли. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы и используются пять лекарственных форм морфина — морфин в инъекциях для парентерального введения, таблетки морфина пролонгированного действия, таблетки морфина, покрытые оболочкой, капли морфина (во флаконах по 20 мл) и раствор морфина для приема внутрь в ампулах по 5 мл. такое разнообразие лекарственных форм позволяет врачу подобрать как базовый (пролонгированный) препарат для терапии хронической боли, так и препараты короткого действия для купирования приступов боли как при инвазивных, так и при неинвазивных методах лечения. Биодоступность морфина при пероральном приеме составляет 30–50 %, поэтому разовая доза морфина 30 мг пролонгированного действия эквивалентна 10 мг морфина, введенного парентерально, но ее эффект продлен до 12 часов. Одной из особенностей морфина являются наличие активных метаболитов, что следует учитывать при почечной и печеночной недостаточности, поэтому дозу необходимо снижать на 25–50 % [9].

Налоксон/оксикодон — комбинированный препарат, состоящий из двух опиоидных препаратов: оксикодона гидрохлорида — агониста опиоидных рецепторов и налоксона — антагониста

опиоидных рецепторов, зарегистрирован и выпускается в России. Оксикодон при пероральном приеме обладает более сильным обезболивающим эффектом, чем морфин (в 1,5–2 раза), поскольку имеет более высокую абсолютную биодоступность (60–87 %). Второй компонент препарата — налоксона гидрохлорид — при приеме внутрь практически не всасывается (биодоступность — менее 3 %). При пероральном приеме налоксон препятствует связыванию оксикодона с μ -2 рецепторами в стенках кишечника, благодаря чему снижается выраженность опиоидной констипации, что очень важно для пациентов с канцероматозом и угрозой развития кишечной непроходимости. Для терапии умеренной боли можно использовать таблетки налоксона + оксикодон 2,5 мг/5 мг и 5 мг/10 мг, при сильной боли — таблетки пролонгированного действия в дозах более 30–40 мг в сутки (по оксикодону). Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 160 мг оксикодона гидрохлорида и 80 мг налоксона гидрохлорида [9].

Бупраксон — второй комбинированный отечественный анальгетик, состоящий из двух опиоидных препаратов: бупренорфина — частично-агониста μ -опиоидных рецепторов и полного антагониста κ -опиоидных рецепторов и налоксона — антагониста опиоидных рецепторов, который, как уже говорилось выше, способствует снижению риска развития опиоидных запоров. Бупренорфин имеет более сильный аффинитет к опиоидным рецепторам, но меньшую внутреннюю активность в сравнении с «чистыми» агонистами (морфином, фентанилом и др.). Связываясь с μ -опиоидным рецептором, он имитирует фармакологический эффект опиоида, но в гораздо меньшей степени, тем самым предотвращая симптомы отмены опиоидов. Поэтому совместный прием с классическими опиоидами не рекомендуется, так как это может привести к синдрому отмены. Активация κ -опиоидных рецепторов способствует возникновению дисфории и психотомиметических эффектов опиоидов, которые не возникают при применении бупренорфина. Преимуществом препарата также является низкий риск развития запоров у пациентов с канцероматозом и угрозой развития ки-

шечной непроходимости. С 2023 года препарат разрешен для терапии хронической боли [9].

Лечение нейропатической боли

В настоящее время во всех клинических рекомендациях по лечению боли признается, что препаратами первой линии в терапии нейропатической боли (НБ) являются антиконвульсанты (прегабалин, габапентин, карбамазепин), антидепрессанты — неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов (в частности, amitриптилин) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, в частности, дулоксетин и венлафаксин. В качестве второй линии терапии НБ рекомендовано использовать опиоиды (трамадол, тапентадол, налоксон+оксикодон, морфин), а в качестве третьей линии — препараты для местного применения (пластырь с 5 % лидокаином — при НБ после herpes zoster и других причинах периферической НБ или ботулинический токсин типа А (в виде подкожных инъекций) [9].

Использование местных анестетиков

Гели с лидокаином и другими местными анестетиками при хронической боли применяются ограниченно, поскольку к ним быстро развивается толерантность. В лечении боли здесь большое значение имеют противовоспалительные средства для местного применения, которые используются в зависимости от генеза поражения мягких тканей и слизистых. При присоединении инфекции часто применяют антибиотики, метронидазол, масляный раствор для наружного применения — абисил и др. средства борьбы с инфекцией и гнилостным запахом. Для ускорения эпителизации слизистых широко применяются различные варианты колетекс-геля с лидокаином (и без него), а также растворы, гели и мази, содержащие гиалуроновую кислоту.

В качестве демонстрации приведем два клинических примера длительной фармакотерапии тяжелого болевого синдрома у пациенток онкогинекологического профиля.

Клинический пример 1

Пациентка Б., 74 г., с диагнозом из НМИЦ онкологии (г. Ростов). Диагноз: C51.2 Рак вульвы

(клитор с переходом на малые половые губы). Ст IA (pT1aN0M0). Состояние после комбинированного лечения в 2024 г. (операция + курс дистанционной лучевой терапии). Рецидив в перианальной области справа. Жалобы на наличие образования на промежности справа, которое является причиной сильных болей в промежности с иррадиацией в правую ногу. При биопсии из образования в промежности была выявлена плоскоклеточная папиллома кожи перианальной области, дальнейшее обследование при проведении МРТ ОМТ: МР-картина состояния после комбинированного лечения ЗНО вульвы, с фиброзными изменениями, с признаками рецидива — образование перианальной области справа 18x32 мм, что явилось причиной болевого синдрома.

Боли в промежности появились около года назад, после проведения лучевой терапии (ЛТ). Через четыре месяца уменьшились, но возобновились спустя шесть месяцев после ЛТ из-за появления уплотнения в промежности справа. При обращении интенсивность боли по нумерологической оценочной шкале (НОШ) от 0 до 10 составила 5–7 баллов, боль иррадирует в правую ягодицу и внутреннюю часть правого бедра. Иногда возникают прострелы по типу электрического тока. ДН4 = 4. Принимает около трех месяцев инъекции кеторолака в/м 30 мг — 1–2 р/с или дексакетопрофен 50 мг в/м — 1–2 р/с, иногда дополнительно таблетки кеторолака. Последние две недели принимает тапентадол 50 мг — два раза в сутки. Контроль боли недостаточный. В движении боль усиливается до нестерпимой. Ночной сон также нарушен из-за боли, эффекта инъекции кеторолака хватает на шесть часов, сидеть не может.

При дополнительном обследовании выявлена язва в/з желудка в стадии обострения. После выявления язвы желудка назначены ТТС фентанила 50 мкг/ч и прегабалин 150 мг в сутки. Пациентке показана противоопухолевая лекарственная терапия: паклитаксел + цисплатин, которую удалось реализовать с потерей времени в один месяц из-за лечения НПВП-индуцированных осложнений обезбоживания. За это время, по данным МРТ, опухоль увеличилась в размерах до 41×10×2 мм. Тем не менее после про-

ведения ПХТ наблюдаемый опухолевый очаг уменьшился до 10×13×25 мм, боль ослабла, ТТС фентанила была отменена. Пациентка принимает трамадол перорально 100–200 мг в сутки и прегабалин в дозировке 75 мг. В настоящее время обсуждается вопрос об оперативном лечении.

Клинический пример 2

Пациентка М., 64 г., с диагнозом «рак маточной трубы IIa ст. T2aN0M0». Состояние после комплексного лечения в 2016 г., прогрессирование в 2020 г., состояние после комплексного лечения 2020 г., полная ремиссия, прогрессирование в 2023 г., состояние после ПХТ и хирургического лечения в 2023 г., дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса в 2025 г. в виде множественных метастатических очагов в брюшной полости и забрюшинном пространстве с поражением брюшной аорты и левых подвздошных сосудов. На приеме с жалобами на умеренные боли в левой ноге, пояснице и копчике, которые усиливаются при движении. Есть зона онемения на коже по внутренней поверхности бедра и по наружной поверхности большой половой губы слева. Интенсивность боли — 5–6 баллов по НОШ днем, к вечеру усиливается до 7–8 баллов; из-за выраженного болевого синдрома передвигается на коляске ECOG-3. Принимает нестероидные противовоспалительные препараты без эффекта. Ночной сон нарушен. В связи с выраженным болевым синдромом пациентке назначен опиоидный анальгетик — тапентадол: проводилась титрация дозы, как у опиоид-наивной-пациентки: в первом этапе был назначен тапентадол в дозе 50 мг 2 раза в сутки, с четвертых суток доза повышена до 100 мг два раза в сутки, а с седьмого дня — до 150 мг два раза в сутки. Эта доза препарата обеспечивала приемлемый уровень обезбоживания. В качестве препарата для уменьшения воспалительного компонента боли пациентка принимала флурбипрофен (ракстан) по 100 мг 1–2 раз в сутки.

При этой схеме обезбоживания достигнут приемлемый уровень контроля боли и нормализация ночного сна. Нежелательные явления (сонливость и запоры) были выражены слабо

и умеренно. В дальнейшем при усилении боли на фоне генерализации опухолевого процесса проведена ротация на трансдермальный пластырь с фентанилом 25 мкг/ч. Такая низкая стартовая доза была выбрана для оценки переносимости препарата. Несмотря на это, у пациентки развились тяжелые нейротоксичные явления в виде галлюцинаций и возбуждения. Пластырь с фентанилом был отменен, проведена инфузионная детоксикационная терапия и назначен морфин в таблетках по 10 мг для проведения титрации дозы. После приема второй таблетки морфина 10 мг у пациентки снова возникли нейротоксичные проявления — галлюцинации, возбуждение, помутнение сознания. Препарат был отменен, пациентка направлена на консультацию к специалистам по интервенционным методам обезболивания.

Приведенный пример демонстрирует проблему индивидуальной нейротоксичности, вызванной опиоидами. Препаратов для коррекции столь серьезного нежелательного явления в настоящее время не существует. Дальнейшая тактика обезбоживания может включать в себя продолжение ротации опиоидов (бупраксон, налоксон+оксикодон), перевод пациентки на подкожное введение селективного ненаркотического опиоидного анальгетика тафалигина или направление к нейрохирургу для про-

ведения интервенционных методов обезбоживания. В нашем случае был выбран последний вариант.

Выводы

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что, несмотря на существующие алгоритмы или схемы терапии боли, важнейшим принципом является индивидуальный подход, учитывающий тип болевого синдрома и патологический процесс, вызвавший боль. Несмотря на высокую интенсивность болевого синдрома, если он имеет нейропатический генез, препаратами первой линии будут габапентиноиды (габапентин и прегабалин), противосудорожные средства (карбамазепин и др.) и антидепрессанты (амитриптилин и др.), а опиоиды и НПВП могут назначаться в качестве вспомогательных препаратов.

Наличие ноципластической составляющей болевого синдрома (ранее это называлось психогенной болью) значительно усиливает боль, снижает качество жизни пациенток, затрудняет работу врача и его взаимодействие с пациенткой. Такие симптомы, как повышенная тревожность, мнительность, плохой сон, требуют контроля со стороны клинического психолога или невролога, которые подберут суггестивную терапию или назначат легкие транквилизаторы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

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 Jun;51(6):1070–1090.e9. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340.
2. Asakitogum D. A., Nutor J. J., Pozzar R., et al. Systematic Review of the Literature on Multiple Co-occurring Symptoms in Patients Receiving Treatment for Gynecologic Cancers // *Semin Oncol Nurs.* 2024 Feb;40(1):151572. doi: 10.1016/j.soncn.2023.151572.
3. Гершанович М. Л., Пайкин М. Д. Симптоматическое лечение при злокачественных новообразованиях. 2-е изд. — М.: Медицина, 1986. — 288 с.
4. Абузарова Г. Р., Алексеева Г. С., Невзорова Д. В., [и др.]. Персонифицированная терапия, как новая стратегия лечения хронической боли в онкологии // *Российский журнал боли.* — 2021. — № 19(1). — С. 46–54.
5. De Groote A., Vyvere T. V., Tjalma W., et al. Cytokine Expression in Cancer Survivors Suffering From Chronic Pain: A Systematic Review // *Pain Physician.* 2024 Feb;27(2):E207-E220.
6. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> актуально 11.02.2026
7. Carlson C. L. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review // *J Pain Res.* 2016 Jul 22;9:515–34. doi: 10.2147/JPR. S97759.
8. Wiffen P. J., Derry S., Moore R. A., et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 12;7(7):CD012637. doi: 10.1002/14651858.CD012637.pub2.

9. Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (утверждены в 2023 году). Доступно на официальном сайте Минздрава РФ https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/400_2
10. Pasutharnchat K., Wichachai W., Buachai R. Analgesic efficacy of nefopam for cancer pain: a randomized controlled study. *F1000Res*. 2020 May 19;9:378. doi: 10.12688/f1000research.23455.1
11. Barat E., Lacroix E., Gillibert A., Gerard B., et al. Nefopam Misuse: A Cross-Sectional Study in France. // *Eur J Pain*. 2025 Aug;29(7):e70083. doi: 10.1002/ejp.70083
12. Grond S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. // *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879–923. doi:10.2165/00003088-200443130-00004
13. Lu L., Ryan M., Harnett M., et al. Comparing the Pharmacokinetics of 2 Novel Intravenous Tramadol Dosing Regimens to Oral Tramadol: A Randomized 3-Arm Crossover Study. // *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020 May;9(4):537–546. doi: 10.1002/cpdd.746.
14. Deeks E. D. Tapentadol Prolonged Release: A Review in Pain Management. // *Drugs*. 2018 Nov;78(17):1805–1816. doi: 10.1007/s40265-018-1007-2. Erratum in: *Drugs*. 2019 Apr;79(5):589. doi: 10.1007/s40265-019-01102-3
15. 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. DOI: 10.17650 / 2222-1468-2022-12-2-89-107
16. Когония Л. М., Новиков Г. А., Орлова Р. В., [и др.]. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO. Часть 2. Злокачественные опухоли. 2023 (том 13). — С. 189–212.
17. Grissinger M. Fentanyl Patch Fatalities: We ALL Have a Role in Prevention! *P T*. 2016 Jul;41(7):405–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абузарова Гузаль Рафаиловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая центром паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru

Abuzarova Guzal R., MD, Professor, Head of the Center for Palliative Care for Cancer Patients at the P. A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor at the Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A. I. Savitsky Ministry of Health of Russia, e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru

Сарманаева Регина Рашитовна, кандидат медицинских наук, врач-онколог центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ассистент кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: r.sarm@mail.ru

Sarmanaeva Regina R., Candidate of Medical Sciences, Oncologist at the Center for Palliative Care for Oncological Patients of the P. A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Assistant Professor at the Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A. I. Savitsky of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Medical Education of the Russian Ministry of Health, e-mail: r.sarm@mail.ru

Кирсанова Ольга Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник нейрохирургического отделения МНИОИ имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: o.n.kirsanova@gmail.com

Kirsanova Olga Nikolaevna, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Neurosurgical Department of the P. A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences — Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITS of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: O.N.kirsanova@gmail.com