

Проекция в будущее: комбинация орфенадрина и диклофенака у пациентов с костными метастазами

Г.Р. Абузарова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>, niiozmm@zdrav.mos.ru

Р.Р. Сарманаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>, r.sarm@mail.ru

С.В. Кузнецов¹, <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>, kuznetsov-mnioi@yandex.ru

Н.М. Бычкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5177-2612>, bychkovanm@mail.ru

Ю.В. Бражникова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7895-3085>, yulia_mitronkina@mail.ru

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, стр. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Лучевая терапия является эффективным методом лечения боли у пациентов с костными метастазами, однако при проведении радиотерапии почти половина пациентов отмечает усиление боли. Появление в арсенале онкологов нового препарата, содержащего комбинацию орфенадрина и диклофенака, расширяет возможности анальгезии.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина у пациентов с болью, обусловленной метастатическим поражением костей скелета на фоне проведения сеансов паллиативной лучевой терапии.

Материалы и методы. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой группе (n = 30) препарат Неодолпассе вводился внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 2 дней, во второй – 2 раза в сутки (n = 30) также в течение 2 дней. Анализ эффективности проводился на основании динамики интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (НОШ от 0 до 100 мм) сразу после введения препарата, через 30 мин и через 1, 2, 4 и 24 ч, динамики суточных доз анальгетиков.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе достоверное снижение интенсивности боли ($p \leq 0,05$) достигалось через 30 мин после окончания инфузии с $48,7 \pm 10,6$ мм до $26,8 \pm 10,7$ мм. НОШ достигало минимального значения через 2 ч после инфузии ($22,5 \pm 12,0$ мм). Во 2-й группе уменьшение происходило через 30 мин после введения, было достигнуто достоверное снижение ($p \leq 0,05$) интенсивности боли с $56,5 \pm 9,8$ мм до $34,0 \pm 10,5$ мм, а после введения 2-й дозы – до $29,8 \pm 10,2$ мм. По окончании курса терапии Неодолпассе была выявлена редукция интенсивности боли на 45,9% в 1-й группе и на 47,9% во 2-й группе. За время исследования было зарегистрировано 2 неблагоприятных явления легкой и умеренной степени (тошнота, снижение АД), не требующих значимой медикаментозной коррекции.

Заключение. Применение препарата Неодолпассе по предложенной методике является безопасным и эффективным способом терапии болевого синдрома на этапе проведения лучевой терапии у пациентов с метастатическим поражением костей скелета.

Ключевые слова: онкология, метастазы в кости, лечение боли, лучевая терапия, осложнения лучевой терапии

Для цитирования: Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Кузнецов С.В., Бычкова Н.М., Бражникова Ю.В. Проекция в будущее: комбинация орфенадрина и диклофенака у пациентов с костными метастазами. *Медицинский совет.* 2022;16(9):00. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9->

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Projection into the future: combination of orphenadrine and diclofenac in patients with bone metastases

Guzal R. Abuzarova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>, niiozmm@zdrav.mos.ru

Regina R. Sarmanaeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>, r.sarm@mail.ru

Stanislav V. Kuznetsov¹, <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>, kuznetsov-mnioi@yandex.ru

Natalya M. Bychkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5177-2612>, bychkovanm@mail.ru

Yuliya V. Brazhnikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7895-3085>, yulia_mitronkina@mail.ru

¹ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. Radiation therapy is an effective method of treating pain in patients with bone metastases, but during radiotherapy there is often an increase in pain. The presence of a new drug containing a combination of orphenadrine and diclofenac in oncologists expands the possibilities of analgesia.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the use of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine in patients with pain due to metastatic bone damage during radiotherapy.

Materials and methods. The patients were randomized into two groups: the first group ($n = 30$) received the drug Neodolpasse intravenously once a day for two days; the second – 2 times a day ($n = 30$) – 2 days. Efficacy was evaluated based on the following measurements: intensity of pain by NRS immediately after administration of the drug, after 30 minutes, after 1, 2, 4 and 24 hours, the dynamics of daily doses of analgesics.

Results and discussion. В 1-й группе достоверное снижение интенсивности боли ($p \leq 0,05$) достигалось через 30 мин после окончания инфузии с $48,7 \pm 10,6$ мм до $26,8 \pm 10,7$ мм. НОШ достигало минимального значения через 2 ч после инфузии ($22,5 \pm 12,0$ мм). Во 2-й группе уменьшение происходило через 30 мин после введения, было достигнуто достоверное снижение ($p \leq 0,05$) интенсивности боли с $56,5 \pm 9,8$ мм до $34,0 \pm 10,5$ мм, а после введения 2-й дозы – до $29,8 \pm 10,2$ мм. По окончании курса терапии Неодолпассе была выявлена редукция интенсивности боли на 45,9% в 1-й группе и на 47,9% во 2-й группе. За время исследования было зарегистрировано 2 неблагоприятных явления легкой и умеренной степени (тошнота, снижение АД), не требующих значимой медикаментозной коррекции.

Conclusion. The results of the study confirm that the use of the drug according to the proposed method is a safe and effective way of treating pain syndrome during radiotherapy in patients with metastatic bone damage.

Keywords: oncology, bone metastases, pain management, radiation therapy, осложнения лучевой терапии

For citation: Abuzarova G.R., Sarmanaeva R.R., Kuznetsov S.V., Bychkova N.M., Brazhnikova Yu.V. Projection into the future: combination of orphenadrine and diclofenac in patients with bone metastases. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):00. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9->

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Костная система входит в тройку наиболее часто поражаемых метастазами органов и систем наряду с легкими и печенью. К осложнениям, обусловленным метастатическим поражением костей, относятся сильная боль, патологические переломы, компрессия спинного мозга, неврологические нарушения, которые приводят к резкому снижению качества жизни пациентов и могут привести к отказу в проведении необходимого противоопухолевого лечения [1–3]. Болевой синдром является одним из основных признаков костных метастазов и развивается примерно у 70% пациентов [4–8].

Механизм боли, вызванный метастатическим поражением костей, сложен, и обусловлен активными взаимодействиями, возникающими между опухолевыми клетками, костными клетками, активированными воспалительными клетками и нейронами, иннервирующими кость. Более того, он обязательно включает и воспалительные и нейропатические реакции, которые происходят на периферическом уровне, а также на уровнях спинного и головного мозга [9, 10].

В клинической онкологии в последние десятилетия кардинально поменялось отношение к пациентам с отдаленными метастазами: если раньше наличие метастазов звучало как приговор, то в настоящее время такие пациенты продолжают активно получать терапию как основного процесса, так и метастазов, направленную в ряде случаев на их радикальное устранение, но в подавляющем большинстве ориентированную на купирование симптомов, нарушающих повседневную жизнь пациентов [11].

Онкоортопедические пособия являются предпочтительным методом терапии костных метастазов и их осложнений [12–15]. При невозможности их проведения по ряду причин (сопутствующие заболевания, отказ пациента и др.) одним из альтернативных методов является лучевая терапия. Паллиативная лучевая терапия может подавлять или уничтожать опухолевые клетки в костной ткани, уменьшая объем опухоли, сводя к минимуму давление на надкостницу, позволяя купировать болевой син-

дром и др. клинические проявления, связанные с осложнениями костных метастазов, а также обеспечить локальный контроль костных метастатических очагов. [6, 16].

Традиционно используемые методики фракционированного облучения, а также однократное облучение в высоких дозах позволяют достигнуть снижения интенсивности боли в разной степени у 60–70% пациентов, но полная ремиссия боли достигается только примерно у 25%. В подавляющем большинстве случаев реализация анальгетического эффекта происходит в течение нескольких недель и месяцев после проведенного лечения.

Радиобиологический механизм, объясняющий возникновение обострений болевого синдрома после ЛТ связан с цитотоксическим эффектом в ткани, подвергающейся облучению [17, 18]. Радиационное облучение запускает воспалительную реакцию в костной мишени, а воспалительный процесс, возникающий при этом, увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов, ионов водорода и оксида азота в облученных тканях, что резко обостряет болевой синдром в месте метастаза [18], поэтому лучевая терапия вызывает временное усиление интенсивности болевого синдрома [19–21]. Обострение боли представляет собой кратковременное усиление боли на 2 и более баллов по десятибалльной шкале оценки интенсивности болевого синдрома на фоне ранее подобранной анальгетической терапии после проведенной лучевой терапии, особенно после однократного облучения в высокой дозе [22–24]. Усиление интенсивности боли наблюдается примерно у 40% пациентов с костными метастазами, прошедшими курс паллиативной лучевой терапии [25]. Плохой контроль боли резко снижает физические возможности пациента, нарушает постуральный контроль при проведении сеанса лучевой терапии, тем самым снижая приверженность к лечению онкологических пациентов, поэтому требуется коррекция анальгетической терапии в период проведения лучевой терапии (эскалация дозы основного анальгетиками или назначение коанальгетиков и адьювантных препаратов). Адекватно подобранная анальгетическая терапия в пери-

од проведения лучевой терапией позволяет эффективно облегчить боль, улучшая соблюдение режима лечения и качество жизни пациентов [25, 26].

Мультимодальный подход к обезболиванию сочетает применение анальгетиков с разными механизмами действия для улучшения обезболивающего эффекта и уменьшения вероятности развития побочных эффектов. Большинство пациентов с болевым синдромом, обусловленным костными метастазами, в качестве базовой анальгетической терапии применяли опиоидные анальгетики, поэтому учитывая особенности механизма боли и принципа мультимодальности, для коррекции боли целесообразно назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Фиксированная комбинация диклофенака с орфенадрином для внутривенного введения недавно стала доступна для применения в Российской Федерации. Добавление центрального миорелаксанта к периферическому анальгетику приводит к значительно более длительному контролю боли, чем при применении диклофенака в отдельности, также развивается выраженный анальгетический, противовоспалительный и центральный миорелаксирующий эффекты, которые необходимы для терапии боли, обусловленной метастатическим поражением костей. Высокая эффективность препарата была продемонстрирована при болевых спинальных синдромах в европейских клинических исследованиях [27].

В данном исследовании изучался анальгетический эффект фиксированной комбинации диклофенака 75 мг и орфенадрин 30 мг (раствор для инфузий Neodolpasse®) у пациентов с болью, обусловленной опухолевым поражением костей скелета на фоне проведения сеансов паллиативной лучевой терапии.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин (раствор для инфузий Neodolpasse®) у пациентов с острой и хронической болью, обусловленной метастатическим поражением костей скелета на фоне проведения сеансов паллиативной лучевой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Московского научного исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии (выписка из протокола от 30.10.2020 №581). Дизайн исследования представлен в *табл. 1*.

Общая продолжительность исследования для пациента составляла 3–9 дней. Пациенты проходили скрининг и при соответствии критериям включения и исключения, которые указаны ниже, были рандомизированы по группам.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 70 лет;
- наличие диагноза ЗНО;
- ХБС, связанный с онкологическим заболеванием или с последствиями его лечения;
- интенсивность боли по нумерологической оценочной шкале (НОШ) 40 мм и более;
- отсутствие в анамнезе лечения опиоидными анальгетиками либо их применение в дозах, эквивалентных не более 120 мг морфина для приема внутрь;
- физический статус 40–100% по шкале Карновского и не более 3 баллов по ECOG;
- ожидаемая продолжительность жизни ≥ 3 мес.

● **Таблица 1.** Дизайн исследования

● **Table 1.** Дизайн исследования

Этапы исследования	Расписание визитов (дни)	
	Группа 1	Группа 2
Скрининг и рандомизация	Визит 0 (дни –7 до –1 – скрининг, 0 – рандомизация) Оценка исходного статуса	
Терапия Визит 1	<ul style="list-style-type: none"> • оценка исходного статуса перед введением • введение Неодолпассе в течении 90–120 мин • оценка эффекта препарата через 30 мин после введения • проведение сеанса ЛТ; • оценка эффекта препарата сразу после введения, через 30 мин, 1, 2 и 4 ч после введения 	<ul style="list-style-type: none"> • оценка исходного статуса перед введением • введение Неодолпассе в течении 90–120 мин • оценка эффекта препарата через 30 мин после введения • проведение сеанса ЛТ • оценка эффекта препарата сразу после введения, через 30 мин, 1, 2 и 4 ч после введения • повторное введение Неодолпассе в течении 90–120 мин через 6–8 ч • оценка эффекта препарата сразу после введения, через 30 мин, 1, 2 и 4 ч после введения
Терапия Визит 2	<ul style="list-style-type: none"> • оценка исходного статуса перед введением • введение Неодолпассе в течении 90–120 мин • оценка эффекта препарата после введения, через 30 мин после введения • проведение сеанса ЛТ • оценка эффекта препарата через 1, 2 и 4 ч после введения 	<ul style="list-style-type: none"> • оценка исходного статуса перед введением • введение Неодолпассе в течении 90–120 мин • оценка эффекта препарата через 30 мин после введения • проведение сеанса ЛТ • оценка эффекта препарата через 1, 2 и 4 ч после введения • повторное введение Неодолпассе в течении 90–120 мин через 6–8 ч после первого введения • оценка эффекта препарата сразу после введения, через 30 мин, 1, 2 и 4 ч после введения
Наблюдение	Визит 3 – оценка эффекта препарата через 24 ч после введения	

Основными критериями не включения являлись urgentные состояния, заболевания, состояния и травмы, препятствующие проведению лечения, повышенная чувствительность к диклофенаку натрия, орфенадрин цитрату или любому вспомогательному веществу, а также заболевания и состояния, при которых не показано использование диклофенака натрия и орфенадрин (эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка, миастения и др.).

В исследование были включены пациенты с ХБС средней и сильной степени интенсивности, обусловленной метастатическим поражением костей ($n = 60$): 30 пациентов вошли в группу 1 (в/в введение Неодолпассе 1 р/с в течение 2 дней) и 30 пациентов – в группу 2 (в/в введение Неодолпассе 2 р/с в течение 2 дней) (рис. 1). В группе 1 были выявлены 2 отказа от продолжения участия в исследовании, в обоих случаях в связи с развитием неблагоприятных явлений (более подробно описано в анализе критериев безопасности).

Препарат исследования (раствор для инфузий Neodolpasse®) вводился пациентам внутривенно медленно капельно в течение 90–120 мин.

Критерии оценки эффективности препарата исследования

Первичная конечная точка эффективности – снижение интенсивности болевого синдрома по НОШ через 30 мин, 1, 2, 4 и 24 ч после введения препарата (средневзвешенное значение по итогам проведения всех процедур в указанные временные промежутки).

Дополнительные конечные точки эффективности:

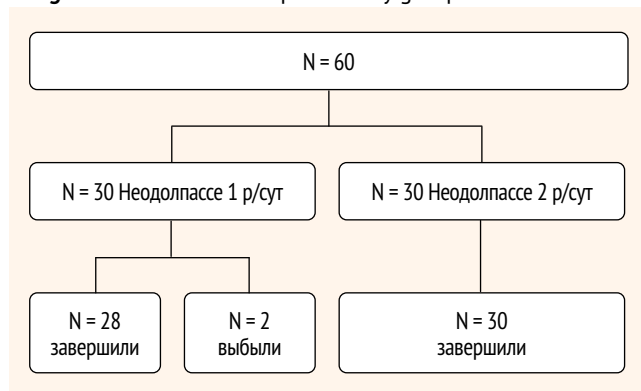
- Снижение интенсивности боли в период окончания лечения в сравнении с периодом начала лечения по НОШ.
- Степень снижения интенсивности боли в ответ на разовое введение препарата.
- Динамика суточных доз анальгетиков, получаемых пациентами в ходе исследования.
- Общая удовлетворенность пациентов препаратом.

Оценка безопасности

Параметрами оценки безопасности являлись:

- Динамика показателей АД, ЧСС, ЧД до и после каждой процедуры.
- Частота развития неблагоприятных явлений (НЯ) и серьезных неблагоприятных явлений (СНЯ) в каждой группе и степень их выраженности.

- **Рисунок 1.** Распределение пациентов по группам
- **Figure 1.** Distribution of patients by groups



- **Таблица 2.** Характеристика пациентов
- **Table 2.** Характеристика пациентов

	Возраст	Пол, м/ж	Вес
Группа 1	61,3 ± 9,2	14/16	71,6 ± 12,5
Группа 2	55,4 ± 12,5	19/11	69,3 ± 13,6

Характеристика исследуемых групп пациентов

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу ($p > 0,05$), возрасту ($p > 0,05$) и антропометрическим характеристикам (табл. 2).

До начала курса терапии интенсивность болевого синдрома по НОШ у пациентов обеих групп была сопоставима и составляла $49,7 \pm 11,5$ мм (30–90 мм) для группы 1 и $60,3 \pm 10,6$ мм (40–85) мм в группе 2.

Наиболее часто назначаемыми опиоидными анальгетиками у пациентов обеих групп были трамадол (до 300 мг/сут) и тапентадол (до 200 мг/сут), что подтверждает исходно умеренную интенсивность болевого синдрома у большинства пациентов. Из сильных наркотических анальгетиков чаще всего пациенты получали таргин (по 2 пациента в каждой группе), а также трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) фентанила (4 пациента из группы 1 и 5 пациентов из группы 2). Таким образом, 14 пациентов (23,3%) из 60 получали сильные НА. В пересчете на морфиновый эквивалент средняя доза опиоидов у пациентов в группе 1 составила $45,5 \pm 37,7$ мг/сут (5–160), во 2 группе – $57,6 \pm 48,5$ мг/сут (10–260).

Среди адьювантов наиболее часто назначаемым препаратом был габапентиноид – прегабалин – по 13 пациентов (43,3%) в каждой группе, что подтверждает наличие нейропатической боли при метастатическом поражении костей. Данные об анальгетической и адьювантной терапии, применяемой пациентами исходно, представлены в табл. 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности обезболивающей терапии

В группе 1 в качестве первичной конечной точки оценивалось изменения интенсивности боли по НОШ в мм, сразу после введения препарата, через 30 мин, 1, 2, 4 и 24 ч (средневзвешенное значение по итогам проведения всех процедур в указанные временные промежутки). Этот показатель составил $26,9 \pm 13,6$ мм, что достоверно ниже ($p \leq 0,05$) исходного показателя на этапе скрининга $49,7 \pm 11,5$ мм при редукции по НОШ 22,8 мм или 45,9%.

В 1-й группе, получавшей одно введение Неодолпассе до проведения сеанса ЛТ, исходно отмечался достаточно высокий уровень интенсивности боли, несмотря на принимаемые опиоидные анальгетики. Средневзвешенный показатель НОШ перед введением препарата составил $48,7 \pm 10,6$ мм. Достоверное снижение интенсивности боли ($p \leq 0,05$) достигалось через 30 мин после окончания инфузии ($26,8 \pm 10,7$ мм), минимального значения показатели НОШ достигали через 2 ч ($22,5 \pm 12,0$ мм), после чего наблюдалась незначительная тенденция к усилению боли на вторые сутки, т. е. через 24 ч после первой инфузии ($38,0 \pm 15,1$).

● **Таблица 3.** Препараты, принимаемые пациентами для терапии боли на этапе скрининга

● **Table 3.** Препараты, принимаемые пациентами для терапии боли на этапе скрининга

Группа препарата	Анальгетик	Группа 1	Группа 2
НПВС	Кетопрофен, лорноксикам, эторикоксиб и др.	16 (53,3%)	27 (90%)
Опиоиды	Морфин	0	1 (3,3%)
	Фентанил	4(13,3%)	5 (16,6%)
	Трамадол	15 (50%)	6 (20%)
	Тапентадол	7 (23,3%)	15 (50%)
	Налоксон/оксикодон	2 (6,33%)	2 (3,33%)
Другие препараты	Парацетамол	2 (6,7%)	1 (3,3%)
	Дексаметазон	0	2 (6,7%)
	Метамизол натрия	0	1 (3,3%)
Габапентиноиды	Прегабалин	13 (43,3%)	13 (43,3%)

После второй инфузии (визит 2), которая проводилась на следующий день, обезболивающий эффект лечения закрепился и боль оставалась в пределах допустимых значений (НОШ – 30 мм и ниже) у 22 (78,6%) пациентов через 30 мин после применения препарата, что достоверно отличалось от начальных показателей $p \leq 0,001$ (рис. 2).

На третий день терапии (визит 3) в период окончания лечения оценка уровня интенсивности боли в сравнении с периодом начала лечения показала, что 16 пациентов (57%) из 28 отмечают приемлемый уровень обезболивания. Однако усредненные показатели по НОШ составили $32,8 \pm 12,4$ мм и не имели достоверной разницы ($p \geq 0,05$) относительно с исходных значений ($48,7 \pm 10,6$ мм).

В группе 2, получавшей инфузию Неодолпассе дважды в сутки, исходный уровень боли на этапе скрининга составил $60,3 \pm 10,6$ мм (40–80), первичная конечная точка (средневзвешенное значение интенсивности боли по НОШ по итогам проведения всех процедур в указанные временные промежутки) составила $31,4 \pm 10,8$ мм, что достоверно отличается ($p \leq 0,05$) от исходного значения (редукция по НОШ – 28,9 мм или 47,9%).

Аналогично показателям в группе 1 уже через 30 мин после введения было достигнуто достоверное снижение ($p \leq 0,05$) интенсивности боли с $56,5 \pm 9,8$ мм (показатель НОШ перед введением препарата) до $34,0 \pm 10,5$ мм, которое в дальнейшем продолжалась более 4 ч, а после введения 2-й дозы достигло $29,8 \pm 10,2$ мм, что в 2 раза ниже исходного показателя на скрининге ($60,3 \pm 10,6$ мм). Несмотря на проведение 2-го сеанса лучевой терапии в группе 2 на вторые сутки усредненные показатели интенсивности боли продолжали снижаться на фоне введения повторной дозы препарата, при этом минимальные значения отмечались через 30 и 60 мин после инфузии (рис. 3).

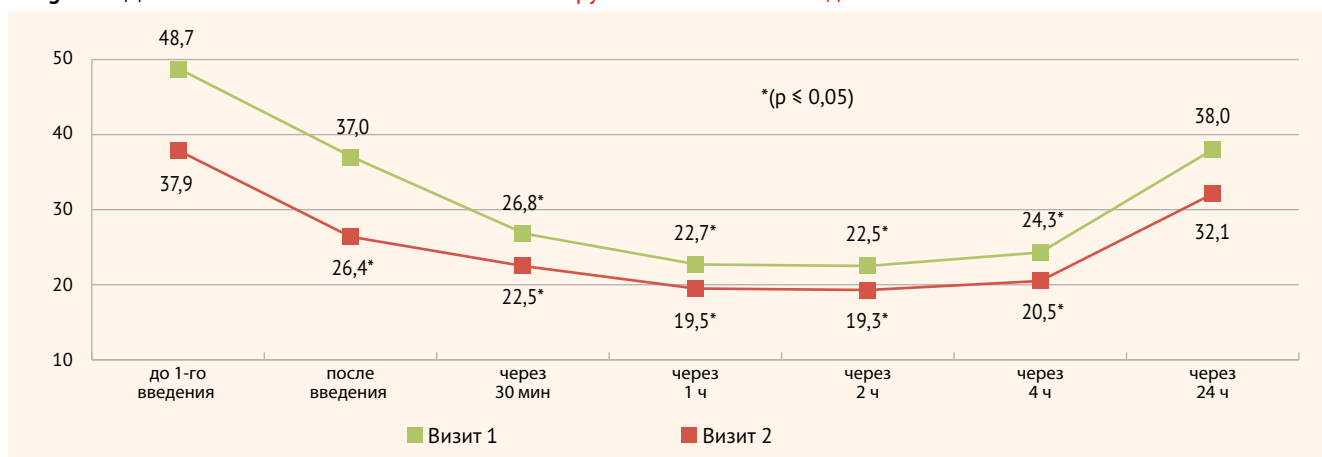
Эффективность разового введения препарата оценивалась по количеству пациентов, ответивших на лечение (снижение боли по НОШ $\geq 20\%$), среди них оценивалось число больных, имевших клинически значимое (уменьшение показателя НОШ $\geq 30\%$) снижение боли и высоко значимое снижение боли (уменьшение показателя НОШ $\geq 50\%$).

Подавляющее большинство пациентов группы 1 (93,3%) отметили снижение интенсивности боли на 20% и более сразу после первого введения препарата. Из них 80% пациентов (24 чел.) имели клинически значимое уменьшение боли, высоко значимого снижения интенсивности боли достигли 17 пациентов (56,7%). К концу первых суток после введения препарата число больных с клинически значимым анальгетическим эффектом и с высоко значимым эффектом снизилось в 2 раза до 13 (43,3%) и 8 (26,7%) соответственно, таким образом, достигнутый выраженный анальгетический имел тенденцию к постепенной редукцией к концу суток после введения препарата (рис. 4).

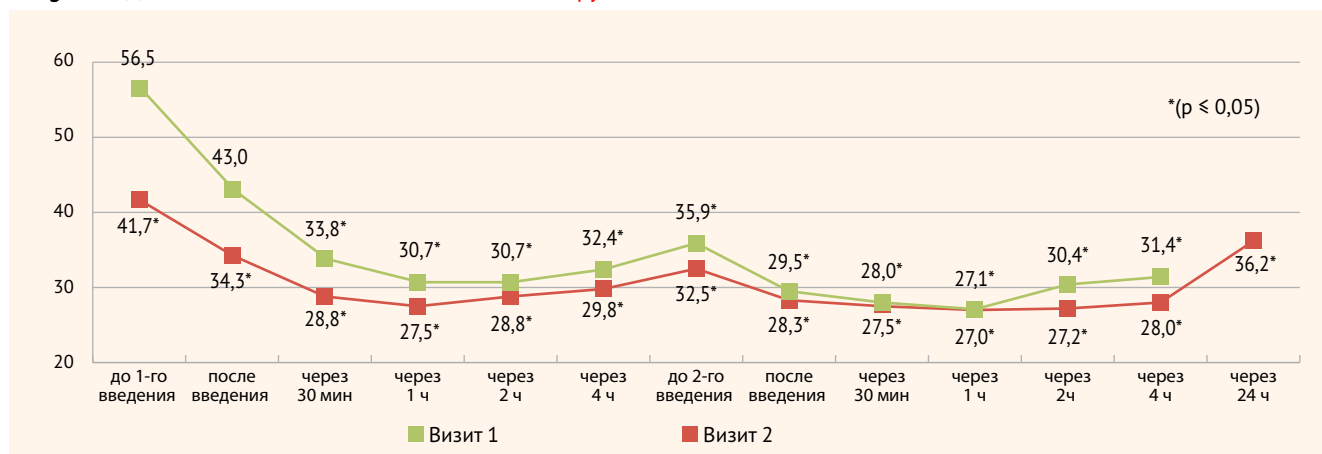
В группе 2 результаты оценки эффективности разовых введений препарата в первые сутки показали, что первое разовое введение, выполненное до сеанса ЛТ, дало сопоставимый результат, достигнутый в группе 1 (рис. 4, 5). Через 30 мин после окончания инфузии препарата число больных с клинически значимым снижением боли достигло 25 (83,3%), далее оно повысилось до 28 (93,3%). Количество пациентов, не ответивших на лечение, прогрессивно снижалось от 16 до 1–3 пациентов на разных этапах наблюдения. Не ответила на лече-

● **Рисунок 2.** Динамика интенсивности боли по НОШ в группе 1 на этапах исследования

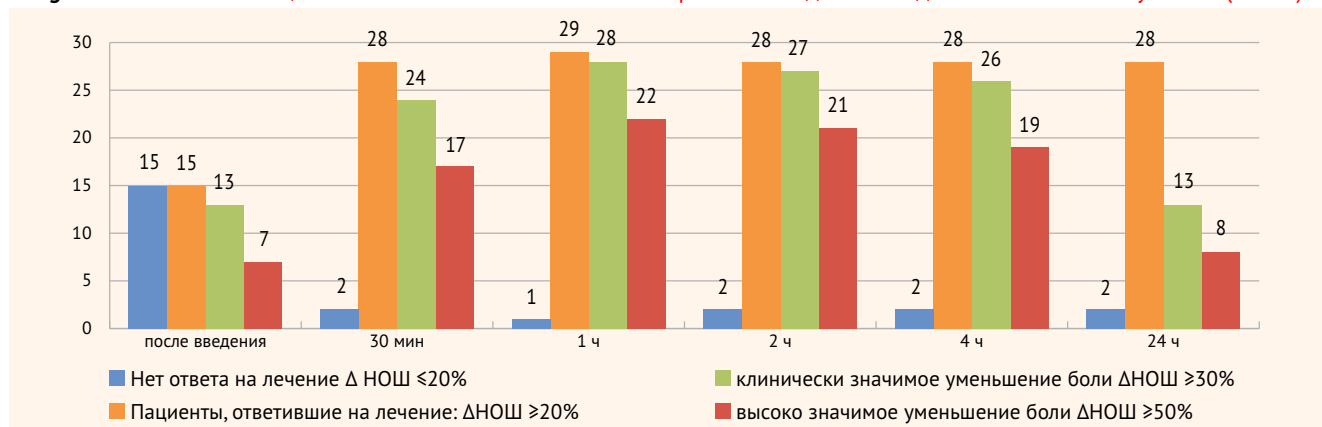
● **Figure 2.** Динамика интенсивности боли по НОШ в группе 1 на этапах исследования



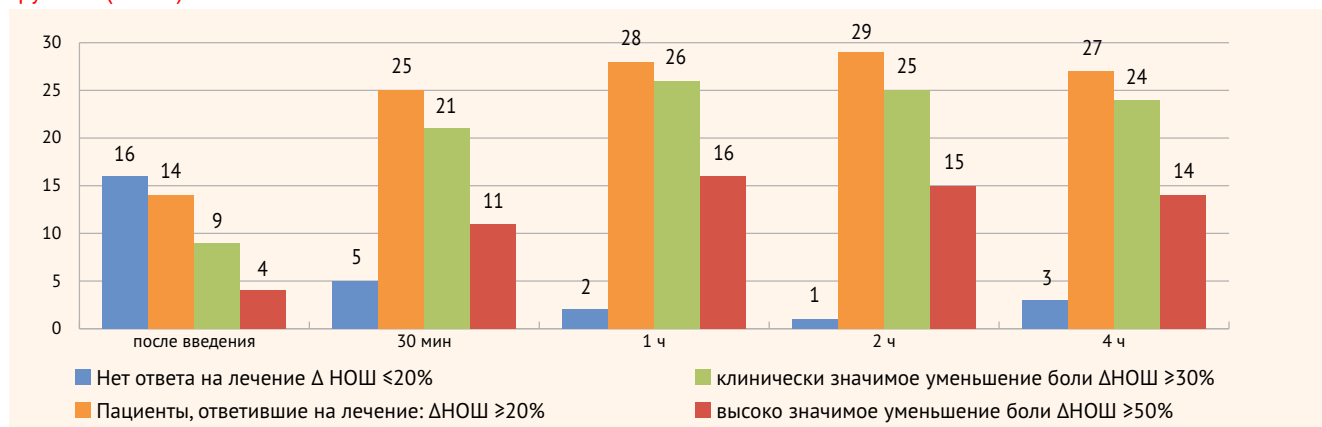
- **Рисунок 3.** Динамика интенсивности боли по НОШ в группе 2 на этапах исследования
 ● **Figure 3.** Динамика интенсивности боли по НОШ в группе 2 на этапах исследования



- **Рисунок 4.** Клиническая оценка интенсивности боли в ответ на разовое введение Неодолпассе в течение суток в группе 1 (n = 30)
 ● **Figure 4.** Клиническая оценка интенсивности боли в ответ на разовое введение Неодолпассе в течение суток в 1 (n = 30)



- **Рисунок 5.** Клиническая оценка интенсивности боли в ответ на первое разовое введение Неодолпассе в течение 1 суток в группе 2 (n = 30)
 ● **Figure 5.** Клиническая оценка интенсивности боли в ответ на первое разовое введение Неодолпассе в течение 1 суток в группе 2 (n = 30)



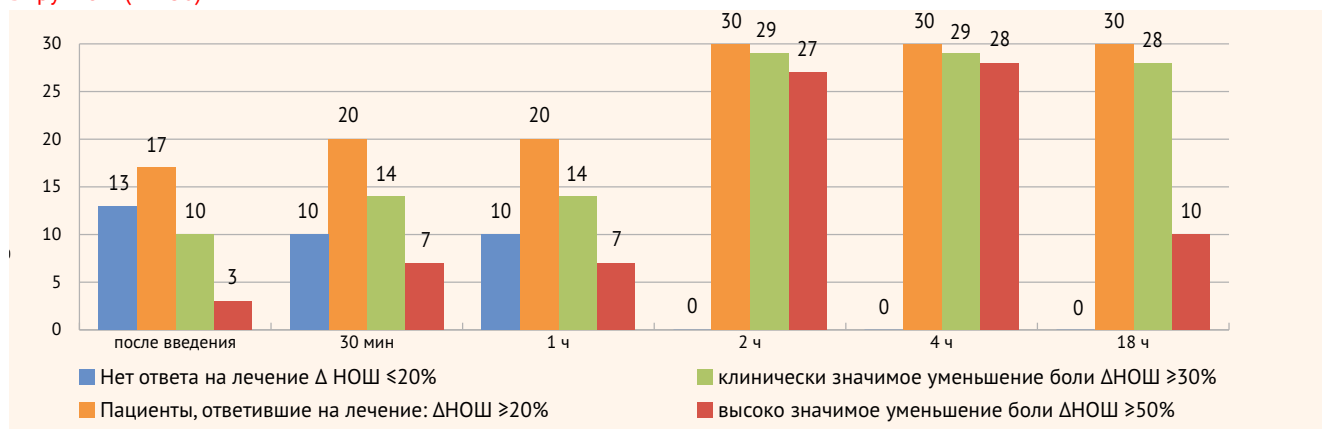
ние в течение 2 ч после первого введения 1 пациентка (3,3%), у которой показатель НОШ оставался в пределах 40–50 мм, несмотря на инфузию и прием перорального морфина 60 мг. Ответ на лечение в этом случае был достигнут только после 2-й инфузии. Число пациентов с высоко значимым уменьшением боли повышалось

от 4 пациентов (13,3%) сразу после введения до 16 (53,3%) – через 1 ч после введения, а через 4 ч их количество составляло 14 пациентов.

Повторное введение препарата, выполненное через 6–8 ч после первого введения, а также после окончания сеанса ЛТ закрепило достигнутый результат (рис. 6). Через

● **Рисунок 6.** Клиническая оценка интенсивности боли в ответ на повторное разовое введение Неодолпассе в течение 1 суток в группе 2 (n = 30)

● **Figure 6.** Клиническая оценка интенсивности боли в ответ на повторное разовое введение Неодолпассе в течение 1 суток в группе 2 (n = 30)



30 мин 2/3 пациентов (66,6%) ответили на лечение, но уже через 2 и 4 ч их численность выросла до максимальных значений (30 пациентов – 100%), при этом подавляющее большинство из них (27–28 чел. – 90–93,3%) показали высоко значимое уменьшение боли (снижение НОШ ≥50%) после второго введения препарата. Эффект сохранялся и на следующий день на визите 2 до введения препарата (через 18 ч).

ДИНАМИКА СУТОЧНЫХ ДОЗ АНАЛЬГЕТИКОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ПАЦИЕНТАМИ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе 1 большинство пациентов из тех, кто получал опиоидные анальгетики, продолжали прием препаратов в прежней дозе (21 из 28 пациентов). Снизил дозы опиоидов в 2,5 раза 4 пациента, отменили их прием – 3 пациента. Таким образом, средняя эквивалентная доза опиоидов на визите завершения в группе 1 составила $42,80 \pm 40,28$ мг при исходной $45,5 \pm 37,7$ мг/сут, хотя на фоне проведения курсов лучевой терапии в связи с нарастанием болей обычно требуется эскалация доз анальгетиков.

Подавляющее большинство пациентов группы 2 (n = 25, 83,3%) продолжили прием опиоидов в прежней дозе, 4 пациента уменьшили прием опиоидов, у одного пациента доза перорального оксикодона была повышена в 1,5 раза (с 20 до 30 мг). Средние эквивалентные дозы опиоидов на визите завершения в группе 2 составили $56,7 \pm 47,4$ при исходных значениях $57,6 \pm 48,5$ мг/сут.

Оценка общей удовлетворенности лечением проводилась на визите 3 при использовании шкалы «Общая оценка изменений самочувствия пациента» (Patient Global Impression of Change, PGIC, Scale) [28, 29]. В группе 1 при оценке общей удовлетворенности пациентов проведенным лечением 23 пациента (76,7%) оценили изменения своего самочувствия как положительные. Так, 6 пациентов охарактеризовали свое состояние после терапии как «лучше», 6 пациентов – «отчетливо лучше», 11 – «значительно лучше». В группе 2 26 пациентов (86,7%) дали поло-

жительную оценку проведенной терапии. Удовлетворенность лечением не отличалась от показателей группы 1 по количеству пациентов, достигших ответа на терапию (5–7 баллов), хотя оценок «значительное улучшение (7 баллов)» в группе 1 было в 2 раза больше (табл. 4).

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА

За время исследования были зарегистрированы 2 неблагоприятных явления, которые проявлялись в легкой степени тяжести, оба в группе 1. Серьезных НЯ не отмечалось. В одном случае у пациентки 64 лет возникла тошнота через 3 ч после введения препарата, что

● **Таблица 4.** Показатели удовлетворенности терапией боли по шкале «Общая оценка изменений самочувствия пациента» (PGIC)

● **Table 4.** Показатели удовлетворенности терапией боли по шкале «Общая оценка изменений пациента» (PGIC)

Варианты оценки самочувствия пациентами		число оценок в группе 1 (n = 28)	число оценок в группе 2 (n = 30)
Баллы	Характеристика состояния		
1	без изменений или состояние ухудшилось*	0	0
2	почти тоже самое, почти нет перемен*	0	0
3	немного лучше, но без заметных изменений*	2	1
4	несколько лучше, но изменения не существенные, хотелось бы лучше*	3	3
5	умеренно лучше, небольшое, но заметное улучшение**	6	8
6	лучше, очевидное улучшение, реальные и полезные изменения**	6	12
7	значительно лучше, ощущаю значительное улучшение**	11	6

*у пациентов, не достигших ответа на терапию, оценка составляет 1–4 балла
**у пациентов, достигших ответа на терапию, оценка составляет 5–7 баллов

● **Таблица 5.** Основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧД) до и после введения Неодолпассе у пациентов группы 1

● **Table 5.** Основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧД) до и после введения Неодолпассе у группы 1

		ЧСС	АД сис.	АД диас.	ЧД
Визит 1	до инфузии	83,4 ± 8,3	128,1 ± 11,8	85,1 ± 9,6	14,9 ± 0,8
	после	81,3 ± 8,6	124,3 ± 11,0	82,8 ± 8,6	14,8 ± 0,7
Визит 2	до инфузии	83,2 ± 7,3	126,3 ± 9,2	84,6 ± 12,9	14,79 ± 0,8
	после инфузии	79,1 ± 6,9	123,7 ± 8,9	82,3 ± 9,3	14,8 ± 0,6

● **Таблица 6.** Основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧД) до и после введения Неодолпассе у пациентов группы 2

● **Table 6.** Основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧД) до и после введения Неодолпассе у пациентов группы 2

		ЧСС	АД сис.	АД диас.	ЧД
Визит 1	до первой инфузии	87,1 ± 6,5	126,8 ± 10,6	84,5 ± 9,4	15,9 ± 0,8
	после первой инфузии	84,7 ± 7,2	123,3 ± 11,5	84,0 ± 8,9	16,8 ± 0,5
Визит 1	до второй инфузии	84,7 ± 7,5	125,3 ± 8,1	85,8 ± 9,0	14,7 ± 0,6
	после второй инфузии	84,2 ± 8,0	123,8 ± 10,5	82,7 ± 7,9	14,6 ± 0,6
Визит 2	до первой инфузии	85,4 ± 7,2	125,4 ± 8,6	99,2 ± 18,5	14,8 ± 0,7
	после первой инфузии	84,2 ± 8,0	123,8 ± 10,5	82,7 ± 7,9	14,6 ± 0,6
Визит 2	до второй инфузии	84,7 ± 7,5	125,3 ± 8,1	85,8 ± 9,0	14,7 ± 0,6
	после второй инфузии	83,4 ± 6,5	123,9 ± 8,2	84,6 ± 8,7	14,4 ± 0,6

соответствовало интервалу в 30 мин после проведения сеанса лучевой терапии. Тошнота была умеренно выражена и купировалась приемом метоклопрамида перорально в дозе 20 мг. В другом случае у пациентки 61 года возникла слабость, которая вероятно была связана со снижением артериального давления с 140/91 до 122/88 мм рт. ст. при нормальных показателях ЧСС (82 и 78 ударов в 1 мин), зафиксированных после окончания введения препарата. Обе пациентки приняли решение выйти из исследования. Анализ гемодинамических показателей не выявил клинически значимых отклонений ни в одной из групп (табл. 5, 6).

Таким образом, представленный анализ подтверждает высокий профиль безопасности при в/в применении фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин (раствор для инфузий Neodolpasse®) у пациентов с болевым синдромом, обусловленным метастатическим поражением костей скелета на фоне проведения сеансов паллиативной лучевой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное исследование показывает, что т. н. «раковая боль» у онкологических пациентов многообразна и требует персонализированного подхода при ее лечении. Общеизвестно, что лучевая терапия сопровождается усилением болевого синдрома в первые дни после ее проведения у 39–41% больных, что приводит к повышению опиоидной нагрузки у этой категории пациентов, особенно у тех, кто исходно принимал сильнодействующие анальгетики [30]. В основном обострение боли наступает в первые 5 дней после первого сеанса облучения (88%) и длится около 3 дней [25, 31].

Боль, обусловленная костными метастазами, как правило, хорошо реагирует на введение стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, поскольку в ее основе лежит перифокальное воспаление, а НПВП в этом случае являются патогенетическими анальгетиками, и их эффективность при этом типе боли неоспорима. У пациентов с компрессионными изменениями в телах позвонков и, как следствие, с постоянным скелетно-мышечным болевым синдромом, сопровождающимся болезненным спазмом мышечных волокон, в комплекс терапии необходимо включать мышечные релаксанты, одним из которых является орфенандрин [32–35].

После публикаций ряда исследований, доказывающих высокую эффективность фиксированной комбинации диклофенака с орфенандрином при скелетно-мышечной неонкологической боли, было сделано предположение, что этот препарат, несомненно, будет эффективен и у онкологических пациентов с болью, обусловленной метастатическим поражением костей на этапе проведения лучевой терапии. Результаты исследований показали, что первичная конечная точка исследования в обеих группах достоверно отличается от исходного значения на скрининге, редукция интенсивности боли по НОШ составила 22,8 мм в группе 1 и 28,9 мм в группе 2 соответственно. Даже однократное введение комбинации диклофенака и орфенадрин внутривенно до сеанса лучевой терапии достоверно снижало интенсивность боли уже через 30 мин после окончания инфузии, а анальгетический эффект длился до следующих суток. Пациенты после инфузии препарата спокойно переносили сеанс лучевой терапии без дотации анальгетиков. Повторная инфузия препарата через 3–4 ч после ЛТ закрепила достигнутый эффект обезболивания, как показали результаты в группе 2, интенсивность боли по НОШ на вторые сутки была достоверно ниже исходной, чего нельзя сказать о сопоставимом показателе в группе 1. В обеих исследуемых группах не было выявлено усиления болевого синдрома, который по данным литературы наблюдается у 40% больных, получавших ЛТ при костных метастазах. Анальгетический эффект разовой дозы препарата был весьма значительным. В группе 1 через 1 ч после первого введения 93,3% пациентов показали клинически значимое снижение интенсивности боли (Δ НОШ $\geq 30\%$), из них высоко значимое снижение интенсивности боли (Δ НОШ $\geq 50\%$) выявлено у 73,3%. В группе 2 результаты первого ведения были

сопоставимы с результатами в группе 1, однако после повторного введения клинически значимый эффект обезболивания и высоко значимый эффект были достигнуты у большего числа пациентов: 96,7% и 93,3% соответственно. Такие показатели, как правило, наблюдаются при использовании опиоидных анальгетиков.

Следует отметить, что дозы опиоидных анальгетиков, которые пациенты получали исходно оставались стабильными и даже в отдельных случаях снижались. Только один пациент (группа 2) из 58 завершивших исследования увеличил дозу оксикодона с 20 мг до 30 мг (перорально) и отметил недостаточный эффект проводимого лечения. Средние эквивалентные дозы опиоидов оставались без значимых изменений на протяжении всего исследования, что свидетельствует о выраженном профилактическом действии Неодолпассе на «волну» обострения боли после ЛТ.

Удовлетворенность терапией по шкале PGIC показала, что большинство больных отмечают улучшение от проведенного лечения: 23 пациента (76,7%) в группе 1 и 26 пациентов (86,7%) в группе 2. «Значительное улучшение» отметили 11 больных группы 1 и только 6 больных группы 2, что можно объяснить более обширными метастатическими изменениями у пациентов этой группы и двойным лучевым воздействием на кости, которое было реализовано на 3-и сутки.

Неблагоприятные явления, возникшие у 2 пациенток из 1-й группы, имели только временную связь с применя-

емым препаратом, поэтому степень достоверности причинно-следственной связи была классифицирована как «возможная», хотя эти НЯ можно объяснить проведенным сеансом лучевой терапии, наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств. Оба НЯ были выражены умеренно и не требовали изменений в плане проводимой терапии. У остальных 58 пациентов наблюдался стабильный уровень показателей АД, ЧСС, ЧД, других НЯ не наблюдалось, что свидетельствует о хорошей переносимости и высоком уровне безопасности исследуемого препарата.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрин (раствор для инфузий Neodolpasse®) у пациентов с острой и хронической болью, причиной которой являются метастатические поражения костей скелета, позволяет полноценно и безопасно предотвращать обострение болевого синдрома, обусловленного сеансами паллиативной лучевой терапии, нивелировать эскалацию опиоидов и их возможные НЯ, повысить качество жизни онкологических больных.



Поступила / Received 12.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 30.03.2022

Принята в печать / Accepted 08.04.2022

Список литературы / References

1. Бычкова Н.М., Хмелевский Е.В. Особенности метастатического поражения костей при различных первичных опухолях и их значение для дистанционной лучевой терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(6):12-20. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165612-20>.
2. Bychkova N.M., Khmelevsky E.V. Features of metastatic bone involvement in different primary tumors and their implications for external beam radiotherapy. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(6):12-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20165612-20>.
3. Fornetti J., Welm A.L., Stewart S.A. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *J Bone Miner Res*. 2018;33(12):2099-2113. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3618>.
4. Johnson R.W., Suva L.J. Hallmarks of Bone Metastasis. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(2):141-151. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0362-4>.
5. Nazzani S., Bandini M., Marchioni M., Preisser F., Tian Z., Soulières D. et al. A contemporary analysis of radiotherapy effect in surgically treated retroperitoneal sarcoma. *Radiother Oncol*. 2018;127(2):318-325. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.03.027>.
6. Kougioumtzopoulou A., Zygogianni A., Liakouli Z., Kypraiou E., Kouloulas V. The role of radiotherapy in bone metastases: A critical review of current literature. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6). <https://doi.org/10.1111/ecc.12724>.
7. Pituskin E., Fairchild A., Dutka J., Gagnon L., Driga A., Tachynski P. et al. Multidisciplinary team contributions within a dedicated outpatient palliative radiotherapy clinic: a prospective descriptive study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(2):527-532. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1698>.
8. Orecchia R. Tailoring radiotherapy according to cancer subtypes. *Breast*. 2017;34 Suppl 1:S91-S94. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.06.036>.
9. Gkantaifi A., Papadopoulos C., Spyropoulou D., Toumpourleka M., Iliadis G., Kardamakis D. et al. Breast Radiotherapy and Early Adverse Cardiac Effects. The Role of Serum Biomarkers and Strain Echocardiography. *Anticancer Res*. 2019;39(4):1667-1673. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13272>.
10. Clézardin P., Coleman R., Puppo M., Ottewill P., Bonnellye E., Paycha F. et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers. *Physiol Rev*. 2021;101(3):797-855. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2019>.
11. Ryan C., Stoltzfus K.C., Horn S., Chen H., Louie A.V., Lehrer E.J. et al. Epidemiology of bone metastases. *Bone*. 2022;158:115783. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115783>.
12. Filippiadis D., Mavrogenis A.F., Mazioti A., Palialexis K., Megaloikonomos P.D., Papagelopoulos P.J., Kelekis A. Metastatic bone disease from breast cancer: a review of minimally invasive techniques for diagnosis and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017;27(6):729-736. <https://doi.org/10.1007/s00590-017-1986-9>.
13. Lee J.H., Kim I.Y., Kim Y.D., Lee S.Y., Jung J.Y. Navigation-guided percutaneous pelvic cementoplasty for metastatic bone pain: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(15):e25521. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025521>.
14. Державин В.А., Бухаров А.В., Ядрин А.В., Ерин Д.А. Декомпрессионная ламинэктомия у пациентов с метастазами в позвоночник. *Сибирский онкологический журнал*. 2021;20(4):57-63. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-4-57-63>.
15. Derzhavin V.A., Bukharov A.V., Yadrina A.V., Yerin D.A. Decompressive laminectomy in patients with spine metastasis. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(4):57-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-4-57-63>.
16. Бухаров А.В., Державин В.А., Ядрин А.В., Голубев П.В. Ортопедическое пособие при метастатическом поражении длинных костей. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(15):58. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ortopedicheskoe-posobie-pri-metastaticheskom-porazhenii-dlinnyh-kostey/viewer>.
17. Bukharov A.V., Derzhavin V.A., Yadrina A.V., Golubev P.V. Orthopedic aid for metastatic lesions of long bones. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(15):58. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ortopedicheskoe-posobie-pri-metastaticheskom-porazhenii-dlinnyh-kostey/viewer>.
18. Бухаров А.В., Алиев М.Д., Державин В.А., Ядрин А.В. Стратегия персонализированного хирургического лечения онкологических больных с метастазами в костях. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(3):61-65. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020903161>.
19. Bukharov A.V., Aliev M.D., Derzhavin V.A., Yadrina A.V. Strategy for personalized surgical treatment of cancer patients with bone metastases. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(3):61-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog2020903161>.
20. Lachgar A., Toulba A., Kebdani T., Elgueddari B.K., Benjaafar N. Radiotherapy in the management of painful bone metastases at The National Institute of Oncology in Morocco: data from one year follow-up of 86 patients. *Tunis Med*. 2015;93(8-9):574-577. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26815527/>.
21. Loi M., Klass N.D., De Vries K.C., Fleury E., Van Zwiene M., de Pree I., Nuytens J. Pain flare, complexity and analgesia in bone oligometastases

- treated with stereotactic body radiation therapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27(6):e12915. <https://doi.org/10.1111/ecc.12915>.
18. MacLeod K., Laird B.J.A., Carragher N.O., Hoskin P., Fallon M.T., Sande T.A. Predicting Response to Radiotherapy in Cancer-Induced Bone Pain: Cytokines as a Potential Biomarker? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020;32(10):e203–e208. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.010>.
 19. McDonald R., Chow E., Rowbottom L., Bedard G., Lam H., Wong E. et al. Quality of life after palliative radiotherapy in bone metastases: A literature review. *J Bone Oncol*. 2014;4(1):24–31. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2014.11.001>.
 20. Neufeld N.J., Elnahal S.M., Alvarez R.H. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncol*. 2017;13(9):833–841. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0423>.
 21. Kirou-Mauro A.M., Hird A., Wong J., Sinclair E., Barnes E.A., Tsao M. et al. Has pain management in cancer patients with bone metastases improved? A seven-year review at an outpatient palliative radiotherapy clinic. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(1):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.12.014>.
 22. McDonald R., Chow E., Rowbottom L., DeAngelis C., Soliman H. Incidence of pain flare in radiation treatment of bone metastases: A literature review. *J Bone Oncol*. 2014;3(3–4):84–89. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2014.10.001>.
 23. Chow E., Ling A., Davis L., Panzarella T., Danjoux C. Pain flare following external beam radiotherapy and meaningful change in pain scores in the treatment of bone metastases. *Radiother Oncol*. 2005;75(1):64–69. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.12.016>.
 24. Wang Y., Xing L. Role of Oxycodone Hydrochloride in Treating Radiotherapy-Related Pain. *Pain Res Manag*. 2020;2020:7565962. <https://doi.org/10.1155/2020/7565962>.
 25. Hird A., Chow E., Zhang L., Wong R., Wu J., Sinclair E. et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(1):193–197. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.044>.
 26. Fallon M., Giusti R., Aielli F., Hoskin P., Rolke R., Sharma M. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv166–iv191. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy152>.
 27. Aglas F., Fruhwald F.M., Chlud K. Results of efficacy study with diclofenac/orphenadrine infusions in patients with musculoskeletal diseases and functional disorders. *Acta Med Austriaca*. 1998;25(3):86–90. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9816400/>.
 28. Ионова Т.И., Анчукова Л.В., Виноградова О.Ю., Гриценко Т.А., Евсеев А.В., Козлова Л.К. и др. Качество жизни и спектр симптомов у больных миелофиброзом на фоне терапии: данные клинической практики. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1):17–25. <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-1-17-25>.
 29. Ionova T.I., Anchukova L.V., Vinogradova O.Yu., Gritsenko T.A., Evseev A.V., Kozlova L.K. et al. Quality of life and symptom profile in patients with myelofibrosis undergoing treatment: Data of clinical practice. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2016;61(1):17–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-1-17-25>.
 30. Hurst H., Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004;27(1):26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2003.11.003>.
 31. Goldfinch R., White N. An investigation into the incidence of pain flare in patients undergoing radiotherapy for symptomatic bone metastases. *Radiography (Lond)*. 2018;24(3):192–195. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2018.01.010>.
 32. Gomez-Iturriga A., Cacicado J., Navarro A., Morillo V., Willisch P., Carvajal C. et al. Incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: multicenter prospective observational study. *BMC Palliat Care*. 2015;14:48. <https://doi.org/10.1186/s12904-015-0045-8>.
 33. Chou R., Peterson K., Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(2):140–175. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002>.
 34. Yazicioğlu D., Caparlar C., Akkaya T., Mercan U., Kulaçoğlu H. Tizanidine for the management of acute postoperative pain after inguinal hernia repair: A placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(3):215–222. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000371>.
 35. Fry E.N. Orphenadrine and postoperative pain. *Br J Anaesth*. 1978;50(2):205. <https://doi.org/10.1093/bja/50.2.205-a>.
 36. Hunskaar S., Donnell D. Clinical and pharmacological review of the efficacy of orphenadrine and its combination with paracetamol in painful conditions. *J Int Med Res*. 1991;19(2):71–87. <https://doi.org/10.1177/030006059101900201>.

Информация об авторах:

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, стр. 2; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; niiozmm@zdrav.mos.ru

Сарманаева Регина Рашитовна, врач центра паллиативной помощи онкологическим больным, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, стр. 2; ассистент кафедры онкологии и паллиативной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; r.sarm@mail.ru

Кузнецов Станислав Владимирович, младший научный сотрудник, врач-невролог центра паллиативной помощи онкологическим больным, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, стр. 2; kuznetsov-mnioi@yandex.ru

Бычкова Наталия Михайловна, к.м.н., заведующая дневным стационаром отдела лучевой терапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, стр. 2; bychkovanm@mail.ru

Бражникова Юлия Валерьевна, врач-онколог отделения комбинированных методов лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, стр. 2; yulia_mitronkina@mail.ru

Information about the authors:

Guzal R. Abuzarova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Palliative Care Centre for Oncology, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; niiozmm@zdrav.mos.ru

Regina R. Sarmanava, Physician at the Palliative Care Center for Oncology, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Assistant of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; r.sarm@mail.ru

Stanislav V. Kuznetsov, Junior Researcher, Neurologist at the Palliative Care Center for Oncology, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; kuznetsov-mnioi@yandex.ru

Natalya M. Bychkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the day hospital of the Radiotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; bychkovanm@mail.ru

Yuliya V. Brazhnikova, Oncologist at Departments of Combined Methods of Treatment, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; yulia_mitronkina@mail.ru