

Р.Р. САРМАНАЕВА, Г.Р. АБУЗАРОВА

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

## КОМБИНАЦИЕЙ СИЛЬНЫХ ОПИОИДОВ И НПВП У ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА

Подходы к терапии боли у онкологических больных индивидуальны в каждом отдельном случае. Однако есть общие закономерности. Наиболее часто сложности возникают у врачей при переводе пациентов с трамадола на более сильные препараты третьей ступени «лестницы ВОЗ». Назначение и титрация сильных опиоидов до дозы, которая обеспечит адекватный контроль боли при минимальных побочных явлениях, – задача непростая. Здесь врач ориентируется на патогенез боли и учитывает переносимость назначенных препаратов. Индивидуальный подбор адъювантов, способных воздействовать на причину боли, позволяет уменьшить темп эскалации дозы сильных опиоидов, снизить их побочные эффекты. Но как быть, если применение эффективных адъювантов ограничено? Эти вопросы предлагаются к обсуждению в данной статье.

**Ключевые слова:** онкология, терапия хронической боли, сильные опиоидные анальгетики, НПВП, клиническое применение.

R.R. SARMANAEVA, G.R. ABUZAROVA

Hertsen Moscow Research Center Institute – branch of National Medical

Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

### CLINICAL CASE DISCUSSION: TREATING SEVERE PAIN SYNDROME WITH STRONG OPIOIDS IN COMBINATION WITH NSAIDS IN A CANCER PATIENT

Approaches to treating pain in cancer patients are individual in each case. However, there are general principals. Most often, physicians encounter difficulties when transfer patients from tramadol to more potent tertiary preparations of WHO Analgesic Ladder. The administration and titration of strong opioids to a dose that will ensure adequate pain control with minimal side effects is not an easy task. Here, the physician focuses on the pathogenesis of pain and takes into account the tolerability of drugs prescribed. Individual selection of adjuvants that can affect the cause of pain can reduce the rate of strong opioid dose escalation their side effects. However, what to do, if the use of effective adjuvants is limited? The article provides the discussion of these issues.

**Keywords:** oncology, chronic pain therapy, strong opioid analgesics, NSAIDs, clinical use.

Более 30 лет назад эксперты ВОЗ разработали метод эффективной анальгетической терапии болевого синдрома у онкологических больных, одним из принципов которого является применение анальгетика в зависимости от интенсивности боли, последовательное назначение анальгетиков от слабых к сильным до обеспечения адекватного анальгетического эффекта (трехступенчатая лестница обезболивания ВОЗ). Этот принцип повсеместно применяется врачами различных стран, что позволяет обеспечить адекватное обезболивание у 70–89% онкологических больных [1, 2]. Но не следует забывать о других принципах, предложенных ВОЗ в 1986 г. Они гласят, что подход к назначению анальгетической терапии должен быть индивидуальным, выбор препаратов осуществляется в зависимости от патофизиологического типа боли и ее интенсивности, но обязательно с учетом общего физического состояния пациента, а также сопутствующей патологии.

Согласно многочисленным клиническим исследованиям, назначение НПВС показано в большинстве случаев при терапии боли у онкологических пациентов с сильным болевым синдромом [3, 4]. При применении различных НПВС (кеторолак, ибупрофен и др.) отмечалось снижение болевого синдрома, а в ряде случаев и уменьшение потребления опиоидов [5–8].

Это связано с добавлением анальгетического препарата с другим механизмом действия, что позволяет не только улучшить контроль боли, но и минимизировать опиоид-ассоциированные побочные эффекты [9].

Применение НПВС у пациентов с метастатическим поражением костей является частью не только симптоматического, но и этиопатогенетического лечения, что связано с наличием у них выраженного перифокального отека и обширной зоны воспаления, которая формируется вокруг метастатического очага. В этом случае боль хорошо контролируется при помощи НПВС [10].

20.03.2018 в центр паллиативной помощи обратился пациент Н. 57 лет с жалобами на общую слабость, боли в поясничном отделе позвоночника, левой лопатке, нижних конечностях, резко усиливающиеся при любой физической нагрузке и в ночное время, запоры.

### АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Со слов пациента и из представленной медицинской документации известно, что впервые боли в поясничной области появились в 2013 г., по поводу чего больной обратился к участковому терапевту по месту жительства. При обследовании выявлен рак предстательной железы с метастазами в кости. В 2013–2015 гг. на фоне проведения

гормональной терапии в режиме МАБ наблюдался рост ПСА, была диагностирована кастрационно-рефрактерная фаза рака предстательной железы. С 2015 по 2018 г. было проведено несколько линий ПХТ, в феврале 2018 г. при выявлении очередного роста ПСА на фоне проведения терапии кабазитакселом был назначен энзалутамид.

**Анамнез боли.** Со слов пациента, боли беспокоят с осени 2013 г., вначале они были только в поясничном отделе позвоночника, по назначению участкового терапевта начал прием НПВС (кетопрофен 100 мг 2 р/с). В дальнейшем на фоне противоопухолевой терапии боли полностью прекратились и возобновились только через 2 года – в 2015 г. при прогрессировании опухоли. Вновь были назначены НПВС (нимесулид 100 мг 2 раза в сутки перорально), а также произведена смена противоопухолевого препарата, после чего болевой синдром регрессировал и не беспокоил до осени 2017 г. В октябре 2017 г. при очередном прогрессировании процесса у пациента появились жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника и ногах, которые уже не купировались приемом кетопрофена в дозе 300 мг/сут перорально. Последующие два месяца пациент получал трамадол в постепенно повышающейся дозе от 200 до 400 мг/сут перорально. С декабря 2018 г. боль усилилась до нестерпимой, и тогда пациенту был назначен морфин в таблетках 30 мг 2 раза в сутки. В течение 2 последующих месяцев эффект препарата был достаточным: ночной сон восстановился, расширилась дневная активность, но появились запоры, которые хорошо корректировались приемом слабительных. Однако с февраля 2018 г. из-за усиления боли дозу морфина пришлось увеличить до 120 мг/сут, при этом боль удавалось контролировать адекватно, но констипация (как побочное действие морфина) значительно усилилась, что привело к сильно выраженной задержке кишечного пассажа. Пациенту плохо помогали слабительные, он был вынужден регулярно прибегать к очистительным клизмам.

**Подход к назначению анальгетической терапии должен быть индивидуальным, выбор препаратов осуществляется в зависимости от патофизиологического типа боли и ее интенсивности, но обязательно с учетом общего физического состояния пациента, а также сопутствующей патологии**

С целью уменьшения запоров была предпринята попытка ротации перорального морфина на трансдермальный пластырь с фентанилом в дозе, повышающейся от 25 до 75 мкг/ч, но эффект анальгезии был недостаточным, а побочные реакции, такие как сонливость, головокружение, нарастали. Пациенту вновь был назначен морфин в таблетках, солевые слабительные, клизмы.

В дальнейшем при усилении болевого синдрома пациент не хотел повышать дозу морфина из-за сильных запоров и терпел боль. С этой проблемой он обратился в Центр паллиативной помощи МНИОИ им. П.А. Герцена 20 марта 2018 г.

**Жалобы.** На момент осмотра предъявляет жалобы на общую слабость, боли в поясничном отделе позвоночника, левой лопатке, нижних конечностях, резко усиливающиеся при любой физической нагрузке и в ночное время, тяжелые запоры.

**Согласно многочисленным клиническим исследованиям, назначение НПВС показано в большинстве случаев при терапии боли у онкологических пациентов с сильным болевым синдромом**

Интенсивность боли по нумерологической оценочной шкале (от 0 до 100) NRS – 80–90.

Интенсивность боли по 5-балльной шкале вербальных оценок (ШВО) – 3 балла, нейропатический компонент боли по опроснику DN4 – 2.

Ночной сон нарушен из-за боли.

Физическая активность по шкале Карновски – 60%, по шкале ECOG – 3 балла.

На фоне приема морфина в таблетках по 60 мг 2 р/сут болевой синдром полностью не контролируется, боль остается около NRS – 60; ШВО – 2 балла. Длительность анальгезии после таблеток – не более 8–9 часов.

**Объективно:** сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, нормальной температуры и влажности. Периферических отеков, патологических кожных образований визуально не отмечается, тургор кожи сохранен. Температура тела 36,3 °С. Язык чистый, влажный. Дыхание через нос свободное. Аускультативно – дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД 15 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 139/88 мм рт. ст. ЧСС = Ps 94 уд/мин, симметричный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Живот плотный, умеренно вздут, несколько увеличен из-за большого объема каловых масс. Диурез не снижен. Стул на фоне приема слабительных препаратов один раз в 3–4 дня или один раз в неделю после очистительной клизмы.

В анализах крови от 18.03.2018: анемия (Hb 92 г/л, эритроциты 3,3 млн), повышение СОЭ до 81 мм/ч; умеренное повышение уровня АСТ и глюкозы в сыворотке крови.

ПСА повышен до 1673 нг/мл (11.03.2018).

**Компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей (02.02.2018):** объемных образований, очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Слабогиподенсивное образование в S3 печени, не исключен вторичный характер поражения. Хронический холецистит. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. Нодулярная гиперплазия левого надпочечника. Киста правой почки. Тотальное остеобластическое поражение костной ткани с распространением в паракостальную плевру, мягкие ткани области таза.

**Рентгенография органов грудной клетки (26.02.2018):** вторичные изменения плевры, множественные остеобластические метастазы.

**ЭГДС (04.02.2018):** недостаточность кардии.

**Колоноскопия (04.02.2018):** полип восходящего отдела ободочной кишки.

**УЗИ органов брюшной полости (02.02.2018):** метастазы в печени? Гепатомегалия. Спленомегалия.

**ЭКГ (19.02.2018):** синусовая тахикардия с ЧСС 100 уд/мин. Отклонение ЭОС влево. Регистрируются одиночные НЖЭС. Недостаточность кровоснабжения миокарда верхушечно-боковой области левого желудочка.

Чтобы нивелировать побочные эффекты морфина и не повышать его дозу, было решено усилить обезболивающую терапию за счет НПВП как этиопатогенетического фактора терапии боли, вызванной метастазами в кости. Пациент самостоятельно уже получал диклофенак и кетопрофен, однако их эффект был недостаточен. Было решено к пероральному морфину в суточной дозе 120 мг (в два приема) добавить декскетопрофен 50 мг 2 раза в сутки в/м в течение 5 дней в сочетании с рабепразолом (Париет) 20 мг/сут. Продолжать прием слабительных в прежней дозе: лактулоза по 30 мл 2 раза в сутки, бисакодил по 2 таблетки на ночь.

Через три дня пациент был повторно консультирован, подобранная схема терапии боли была эффективна, побочных реакций не отмечалось. Через 5 дней инъекции декскетопрофена были заменены на таблетки: 1 таблетка 25 мг – 3 раза в сутки на фоне приема рабепразола в прежней дозе.

Пациент принимал препараты по прописанной схеме еще 2 недели, с хорошим эффектом, не повышая дозу морфина. В дальнейшем при прогрессировании опухолевого процесса и усилении боли пациента перевели с морфина в таблетках на прием таблеток налоксон/оникодон (Таргин), что позволило справиться с запорами и значительно снизить прием слабительных. Однако дексалгин в таблетках по 25 мг (или в инъекциях по 50 мг в/м) пациент уже принимал изредка (не каждый день), в дозе не более 2 раз в сутки, как средство контроля прорывов боли. По словам пациента, препарат помогал сразу

снимать именно костную – тупую, давящую боль, которая усиливалась при изменении атмосферного давления, при активных движениях и не проходила даже после приема сильных опиоидов.

**Чтобы нивелировать побочные эффекты морфина и не повышать его дозу, было решено усилить обезболивающую терапию за счет НПВП как этиопатогенетического фактора терапии боли, вызванной метастазами в кости**

Описанный клинический случай дает повод к размышлению о том, насколько оправдана быстрая эскалация дозы опиоидных анальгетиков у пациентов с генерализованными опухолевыми процессами, особенно в случаях с метастатическим повреждением костей. Теоретически еще при первом визите пациенту было показано повышение дозы морфина в 1,5–2 раза. Но дополнительное применение адьювантов, в нашем случае НПВП, позволило сдержать темп эскалации дозы морфина.

Где же проходит грань соотношения пользы и риска при назначении НПВП и опиоидов? Что делать, если препарат, который полноценно помогает пациенту уменьшить боль, мы не можем применять длительно из-за предостережения в инструкции, а другие НПВП, которые можно применять длительно, неэффективны? Необходимо найти правильное решение, которое позволит соблюсти баланс эффективности и безопасности лекарственной терапии с учетом клинической картины и состояния пациента, анамнеза его предшествующих заболеваний.

Наверное, в этом и заключается мудрость врачевания, которое является скорее искусством, а не услугой, предоставляемой населению. Как говорил Парацельс: «Все вокруг яд и только доза делает яд лекарством».



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Mishra S., Bhatnagar S., Gupta D. et al. Management of neuropathic cancer pain following WHO analgesic ladder: A prospective study. *Am J Hosp Palliat Med*, 2009, 26(6): 447-51.
- Zech D.F., Grond S., Lynch J. et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*, 1995, 63: 65–76.
- McNicol E., Strassels S.A., Goudas L. et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 1: CD005180.
- Nabal M., Librada S., Redondo M.J. et al. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer: A systematic review of the literature. *Palliat Med*, 2012, 26: 305-312.
- Duarte J.F., Souza, Lajolo P.P., Pinczowski H. et al. Adjunct dipyrone in association with oral morphine for cancer-related pain: The sooner the better Support. *Care Cancer*, 2007, 15: 1319-1323.
- Ferrer-Brechner T., Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain *Am J Med*, 1984, 77: 78–83.
- Weingart W.A., Sorkness C.A., Earhart R.H. Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. *Clin Pharm*, 1985, 4: 53-58.
- Mercadante S., Fulfaro F., Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: Effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer*, 2002, 38: 1358-1363.
- Camu F., Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2002, 16: 475-488.
- Colvin L., Fallon M. Challenges in cancer pain management-bone pain. *Eur J Cancer*, 2008 May, 44(8): 1083-90. Epub 2008 Apr 23.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Сарманаева Регина Рашитовна** – врач-онколог центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Абузарова Гузаль Рафаиловна** – д.м.н., руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия