Декскетопрофен – дополнительная возможность контроля хронического болевого синдрома

ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

И.А. КОРОЛЕВА

Частное учреждение «Образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»: 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227

Информация об авторе:

Королева Ирина Альбертовна – д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования частного учреждения «Образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»; тел.: +7(846) 321-21-21; e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Хронический болевой синдром (ХБС) является самостоятельным заболеванием. Пациенты с диссеминированными злокачественными опухолями могут испытывать хроническую боль даже при успешной противоопухолевой терапии. Для контроля ХБС используют «лестницу обезболивания ВОЗ». Несмотря на адекватное обезболивание, пациенты могут испытывать прорывную боль. Клинические рекомендации предлагают использовать опиоиды для терапии прорывной боли. Декскетопрофен – нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) быстрого действия, высокоэффективен при болях в костях различного происхождения. Декскетопрофен может быть использован при инцидентной предсказуемой прорывной боли.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, прорывная боль, декскетопрофен

Для цитирования: Королева И.А. Декскетопрофен – дополнительная возможность контроля хронического болевого синдрома при злокачественных новообразованиях. *Медицинский совет*. 2019; 10: 172-178. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-172-178>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Dexketoprofen: an additional opportunity to control chronic pain syndrome

IN MALIGNANT NEOPLASMS

Irina A. KOROLEVA

Private foundation of Educational establishment of Higher Education «Medical University «REAVIZ», 227 Chapaevskaya str., Samara, 443001, Russia

Author credentials:

Koroleva Irina Albertovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Clinical Medicine of Postgraduate Education, Private Institution «Educational Organization of Higher Education» Medical University «Reaviz»; tel.: +7(846) 321-21-21; e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

ABSTRACT

Chronic pain syndrome (CPS) is an independent disease. Patients with disseminated malignant tumors may experience chronic pain even with successful anticancer therapy. For the control of CPS use the WHO analgesic ladder. Despite adequate pain relief, patients may experience breakthrough pain. Clinical guidelines suggest the use of opioids for the treatment of breakthrough pain. Dexketoprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) of rapid action. The drug is highly effective for pain in the bones of various origins. Dexketoprofen can be used for incident predictable breakthrough pain.

Keywords: Chronic pain syndrome, breakthrough pain, dexketoprofen

For citing: Koroleva I.A. Dexketoprofen: an additional opportunity to control chronic pain syndrome in malignant neoplasms. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 172-178. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-172-178>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Число больных злокачественными новообразованиями неуклонно растет. По прогнозу экспертов ВОЗ, онкологическая заболеваемость в мире увеличится к 2050 г. до 24 млн, а смертность — до 16 млн ежегодно регистрируемых случаев [1]. Боль является наиболее частым и самым пугающим симптомом злокачественной опухоли. Больные злокачественными новообразованиями ожидают, что умрут и что смерть будет сопровождаться болезненными муками. Международная ассоциация по изучению боли IASP дает следующее определение: «Боль — неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» [2].

Хронический болевой синдром (ХБС) является самостоятельным заболеванием. К хронической относят боль, которая сохраняется более 3 месяцев без устранения вызвавшей ее причины [2]. ХБС ведет к дезадаптации, к ненормальному восприятию болевых и неболевых импульсов и сопровождается различными нарушениями функций ЦНС. Клиническая картина зависит от локализации очага поражения, конституции больного, его психики и индивидуального порога болевой чувствительности, предшествующего болевого опыта [3]. Боль может быть вызвана осложнением опухолевого процесса, паранеопластическим синдромом, являться следствием астенизации [4, 5]. В онкологии боль — один из первых симптомов прогрессирования болезни, с которым связано развитие различных депрессивных расстройств, страха и суицидальных намерений и действий. Боль у онкологического больного в 75% случаев может быть обусловлена непосредственным распространением опухоли, в 20% — противоопухолевым лечением, в остальных случаях боль не ассоциирована ни с опухолевым процессом, ни с лечением [6]. Боль может быть следствием хирургического лечения опухоли. Нейропатия при проведении химиотерапии возникает в результате различных механизмов, включая нарушение функции тубулина под воздействием химиотерапевтических веществ, с высвобождением цитокинов, что приводит к дегенерации сенсорных нейронов и повышению чувствительности первичных ноцицептивных афферентов. Радиотерапия может приводить к фиброзу тканей со сжатием нервов и микрососудистой обструкцией нерва [5].

Основные источники возникновения ХБС у пациентов с онкологическими заболеваниями:

- собственно опухоль;
- сопутствующие воспалительные реакции, приводящие к спазму гладкой мускулатуры.

Воздействие опухоли и воспалительная реакция приводят к образованию эйкозаноидов (простагландины, тромбоксаны и лейкотриены). Эти вещества являются химическими медиаторами боли, запускающими стимуляцию болевой дуги. Простагландины действуют, повышая восприимчивость первичных болевых рецепторов либо модулируя передачу их сигнала [7]. Все эйкозаноиды вырабатываются из арахидоновой кислоты в результате активации липоксигеназы- или циклооксигеназы-

зависимых (ЦОГ) путей биотрансформации [8]. ЦОГ катализирует синтез простагландина H₂, который является предшественником биологически активных простагландинов и тромбоксанов.

Метастазы в кости являются одной из наиболее частых причин ХБС у больных злокачественными новообразованиями. Согласно данным литературы, метастазирование в кости протекает бессимптомно достаточно редко [9]. Костная система наиболее часто поражается метастазами при опухолях различной локализации. Наиболее часто выявляются метастазы в кости при раке молочной железы (РМЖ), раке предстательной железы, раке почки, раке легкого. Метастазы в кости при РМЖ проявляются у 70–80% больных с распространенными формами заболевания, при этом наиболее часто поражаются поясничные (59%) и грудные (57%) отделы позвоночника, кости таза (49%), т. е. в основном вовлекаются в процесс кости осевого скелета [10]. Предрасположенность некоторых опухолей (молочной и предстательной желез) к метастазированию в кости осевого скелета объясняется наличием венозновентрального сплетения, куда поступает кровь из молочной железы и полости таза. Это сплетение характеризуется отсутствием клапанов, базальных мембран в сосудах костного мозга, низким внутрисосудистым давлением, что создает благоприятные условия для экстравазации опухолевых клеток [11].

Механизмы возникновения костных болей разнообразны:

- высвобождаемые при остеоллизе в больших количествах биологически активные пептиды, такие как простагландины PGE₁ и PGE₂, провоцируют химическую стимуляцию рецепторов;
- повышение внутрикостного давления растущим метастазом влечет за собой растяжение тканей и провоцирует механическую стимуляцию рецепторов;
- опухолевая инфильтрация нервных окончаний [9].

Сегодня очевидно, что продолжительность жизни больных с изолированными метастазами в кости может быть относительно большой [11]. Так, было показано, что средняя продолжительность жизни пациента с диагностированным распространением РМЖ составляет 22 месяца, при изолированном поражении костной системы — 26 месяцев, а при комбинированном поражении как костей, так и висцеральных органов — 21 месяц, и только 18 месяцев — при висцеральном поражении [12]. ХБС при костных метастазах имеет нарастающий характер, лишь частично зависит от активности пациента и часто может возникать в покое, при этом более половины пациентов трактуют боль как непереносимую [13].

Оценка интенсивности боли может проводиться несколькими способами. Шкала вербальных оценок (ШВО) измеряется в баллах при совместном решении врача и пациента: 0 — боли нет, 1 — слабая боль, 2 — умеренная боль, 3 — сильная боль, 4 — нестерпимая боль. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) дает оценку боли от 0 до 100% (рис. 1). Пациенту предлагают отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует интенсивности боли. Левая граница соот-

- **Рисунок 1.** Шкалы для оценки интенсивности боли
 ● **Figure 1.** Pain assessment scales

ветствует определению «боли нет», правая – «нестерпимая боль». С помощью линейки измеряется расстояние от «боли нет» до точки, отмеченной пациентом, и выражается в процентах. Степени интенсивности боли по ВАШ: 0 – боли нет, до 40% (4 см) – слабая боль, 40–70% – умеренная боль, более 70% – сильная боль, 100% – нестерпимая боль. Нумерологическая оценочная шкала (НОШ) является цифровой версией ВАШ, на горизонтальную линию в этом случае нанесены деления от 0 до 10 [4, 5].

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ХБС У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Общеизвестным фактом является то, что диссеминированная злокачественная опухоль является неизлечи-

мым хроническим заболеванием. Несмотря на успехи противоопухолевой лекарственной терапии, лечение диссеминированной опухоли остается по сути паллиативным. При этом наиболее важными показателями эффективности терапии являются общая выживаемость и качество жизни пациентов. В Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2015 г. №187н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению» говорится: «Основной целью паллиативной медицинской помощи является эффективное и своевременное избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных лиц до момента их смерти» [14]. Большое число онкологических больных получают обезболивающие препараты не только в конце жизни, но и длительно в процессе лекарственной противоопухолевой и лучевой терапии. Достижение обезболивающего эффекта для этих пациентов не менее важно, чем достижение непосредственного противоопухолевого эффекта. Пациенты, нуждающиеся в купировании ХБС, находятся, как правило, на амбулаторном лечении, им необходим постоянный контроль для коррекции обезболивающей терапии, профилактики и устранения побочных эффектов анальгетиков.

Основной принцип назначения обезболивающих препаратов у онкологических больных – это последовательность выбора, т. е. назначение препаратов в зависимости от выраженности анальгетического эффекта – от более слабых к более сильным, по типу лестницы, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, сформулированным в 1988 г. [15]. Фармакотерапию ХБС следует начинать с ненаркотических анальгетиков и переходить при необходимости сначала к слабым, а затем к сильным опиатам по трехступенчатой схеме, в которой определены стадии боли, каждой из них соответствует своя анальгетическая терапия: I. Ненаркотический анальгетик + адъювантные средства. II. Слабый опиоид типа кодеина + ненаркотический анальгетик + адъювантные средства. III. Сильный опиоид (опиаты) группы морфина + ненаркотический анальгетик + адъювантные средства (рис. 2).

- **Рисунок 2.** «Лестница обезболивания» хронической онкологической боли у взрослых (согласно ВОЗ, 1988)
 ● **Figure 2.** Pain relief ladder of chronic cancer pain in adults (according to WHO, 1988)

При проведении обезболивающей терапии важно соблюдение следующих основных принципов: 1. Начало фармакотерапии должно быть незамедлительным при появлении первых признаков боли, до развития всей сложной цепной реакции, характеризующей ХБС. 2. Переход со ступени на ступень проводится в тех случаях, когда все остальные классы уже неэффективны в своих максимальных дозировках. 3. Дозу анальгетика подбирают индивидуально в зависимости от интенсивности и характера БС, добиваясь устранения или значительного облегчения боли. 4. Назначать анальгетики следует строго по часам, а не по требованию, вводя очередную дозу препарата до прекращения действия предыдущей – для предупреждения появления боли. 5. Анальгетики применяют по восходящей, т. е. от максимальной дозы более слабого препарата к минимальной дозе сильнодействующего. 6. Предпочтительно применение препаратов внутрь, использование подъязычных и щечных таблеток, капель, свечей, пластыря, трансдермальных форм лекарственных препаратов.

По данным Enting R.H. et al., использование 3-ступенчатой схемы ВОЗ позволяет достигнуть удовлетворительного обезболивания у 90% пациентов [16].

У онкологических больных на 1-й ступени ХБС (слабая боль) применяются анальгетики-антипиретики (парацетамол) и НПВС. НПВС действуют путем подавления синтеза простагландинов, принадлежат к разряду неселективных, т. к. блокируют не только ЦОГ-2, ведающую биосинтезом простагландина E2 в условиях повреждения тканей, но и ЦОГ-1 (физиологическую), обеспечивающую протекцию слизистой желудка, регулирующую почечный кровоток и реологическое состояние крови. К НПВС относятся: производные ацетилсалициловой кислоты (салицилат натрия), производные арилпропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен, декскетопрофен), производные уксусных кислот (индометацин, диклофенак), оксикамы (пироксикам, мелоксикам, лорноксикам), производные пиразолона (метамизол натрия), производные сульфонида (нимесулид) и др. НПВС действуют путем подавления синтеза простагландинов, при их использовании имеется потолок анальгезии – максимальная доза, при превышении которой не происходит усиления анальгезирующего эффекта. Пациентов следует информировать о недопустимости превышения максимальной суточной дозы НПВС. Препараты используются для устранения легкой боли, а также в комбинации с наркотическими анальгетиками при умеренной и сильной боли. НПВС особенно эффективны при боли, вызванной метастазами в кости. У пациентов с высоким риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта проводят гастропротекцию, назначая ингибиторы протонной помпы. НПВС являются препаратами выбора и ко-анальгетиками при лечении костно-мышечной боли, они уменьшают перифокальное воспаление, отек и сдавление тканей. Широкую распространенность им обеспечило и отсутствие побочных эффектов, присущих опиатам (седации, угнетения дыхания), а также привыкания. Большинство этих препаратов считаются достаточно безопасными и

продаются без рецепта. Прием НПВС возможен в течение длительного времени при условии оценки риска развития нежелательных явлений, их профилактики и мониторинга [4, 5]. К адъювантным средствам относят препараты, обладающие собственными полезными эффектами (антиконвульсанты, антидепрессанты, анксиолитики, антигистаминные, местные анестетики, миорелаксанты центрального действия, спазмолитики), и препараты, корректирующие побочные эффекты (слабительные, противорвотные и др.).

На второй ступени для устранения нарастающей боли используют слабые опиаты, как правило трамадол (разовая доза 50–100 мг каждые 4–6 ч; максимальная суточная доза 400 мг). К преимуществам трамадола относят наличие нескольких лекарственных форм (капсулы, таблетки-ретард, капли, свечи, раствор для инъекций). На третьей ступени лестницы, в случае сильной боли или боли, не отвечающей на принимаемые меры, назначают наркотические анальгетики, способные обеспечить эффективную анальгезию, – пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин гидрохлорид, морфин, бупренорфин, фентанил. Эти препараты действуют на ЦНС, они активируют антиноцицептивную систему и подавляют передачу болевого импульса [4, 5].

ПРОРЫВНАЯ БОЛЬ

Прорывная боль (breakthrough pain) – это транзиторное усиление боли, возникающее на фоне относительно стабильной и адекватно контролируемой основной боли [16]. В российских клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» дается следующее определение: «Прорывная боль – временное резкое спонтанное или эпизодически возникающее усиление боли на фоне приема препаратов в пролонгированных лекарственных формах. Обычно проявляется внезапным, очень интенсивным и коротким по времени приступом боли» [5]. Под основной (базовой болью) понимают постоянную боль длительностью 12 ч/сут и более за предшествующую неделю (боль, которая будет возникать без приема анальгетиков). Под адекватным контролем основной боли понимают уровень боли за предшествующую неделю, определяемый как «отсутствие боли» или «слабая боль». Важно понимать, что прорывной является боль на фоне адекватного обезболивания, т. е. боль, обусловленная окончанием времени действия анальгетика, или спонтанные боли у пациентов, не получающих анальгетиков. Mercadante S., Portenoy R.K. (2016) классифицировали прорывную боль при раке, разделив ее на два типа: спонтанную идиопатическую и инцидентную. Идиопатическую боль разделили на предсказуемую – ожидаемую (или прогнозируемую) и непредсказуемую (внезапную) (рис. 3) [17].

Распространенность прорывной боли варьирует в значительном диапазоне (40–70%) в различных исследованиях, что, видимо, связано с различными методами

● **Рисунок 3.** Подтипы прорывной боли [17]
 ● **Figure 3.** Breakthrough pain subtypes [17]

оценки [17–20]. Наступление прорывной боли в 20–40% случаев связано с двигательной активностью, особенно это характерно для больных с костными метастазами [21]. Среднее время пика прорывной боли – 3 мин, средняя продолжительность – 15–30 мин [22]. Проблема прорывной боли сегодня остается нерешенной [23, 24].

Рекомендации NCCN предлагают для терапии прорыва боли применять «спасительную» дозу того же опиоида, который применяется для терапии базовой боли. Величина дозы препарата «спасения» составляет 10–20% от суточной дозы основного опиоида [25]. В российских рекомендациях прорывы боли умеренной силы (2-я ступень) на фоне базового обезболивания пролонгированными опиоидами (трамадол, морфин, оксикодон + налоксон, фентанил) рекомендуется контролировать дополнительным назначением трамадола (исключением является совместное применение с фентанилом) в суммарной дозе до 400 мг/сут, пропионилфенилтоксиэтилпиперидина за щеку или под язык, введением НПВС и других препаратов 1-й ступени, а также адъювантными и симптоматическими средствами. Прорывы сильной боли (3-я ступень) на фоне терапии пролонгированными сильными опиоидами (ТТС фентанила, морфина или оксикодон + налоксон продленного действия в таблетках или капсулах) рекомендовано купировать приемом пропионилфенилтоксиэтилпиперидина от 10 до 20–40 мг за щеку или под язык; назначением морфина (или кодеин + морфин + носкапин + папаверин + тебаин) по 5–10 мг в/в, в/м, п/к (расчет дозы «препарата спасения» опиоида ведется на основе общей суточной дозы базового препарата) [5]. Если для купирования прорывной боли пациенту требуется введение опиоидного анальгетика более чем 4 раза в течение суток, следует скорректировать основную терапию ХБС. Несомненно, рекомендации по терапии прорывной боли «спасительной» дозой опиоида не всегда могут

быть выполнены в амбулаторных условиях. Нежелательные действия опиоидов, такие как тошнота и запор, вынуждают многих пациентов использовать НПВС при прорывных болях на второй степени обезболивания, особенно при инцидентной предсказуемой боли (например, связанной с транспортировкой). Выбор эффективного, быстродействующего НПВС для купирования относительно редких прорывных болей остается трудной задачей для врача.

ДЕКСКЕТОПРОФЕН – НПВС, УМЕНЬШАЮЩИЙ ПОТРЕБНОСТЬ В ОПИОИДАХ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Сравнение селективной анальгезирующей активности по отношению к степени подавления синтеза простагландинов показало, что некоторые НПВС с сильными анальгетическими свойствами являются слабыми ингибиторами синтеза простагландинов, и наоборот: другие НПВС, способные активно ингибировать синтез простагландинов, обладают слабыми анальгезирующими свойствами. Таким образом, имеет место диссоциация между анальгезирующей и противовоспалительной активностью НПВС. Этот феномен объясняется тем, что анальгетическое действие некоторых НПВС связано не только с подавлением центральных и периферических простагландинов, но и с влиянием на синтез и активность других нейроактивных веществ, играющих ключевую роль в восприятии болевого раздражения в ЦНС. Наиболее хорошо изучено центральное противоболевое действие кетопрофена, которое обусловлено способностью быстро проникать через гематоэнцефалический барьер благодаря исключительной жирорастворимости [26]. Кетопрофен является рацемической смесью двух стереоизомеров. Активным в отношении основного (антиноцицептивного) эффекта является только один, в то время как другой обладает слабо выраженными основными эффектами, но значительно повышает частоту развития побочных эффектов. Было установлено, что только S(+)-изомер (правовращающий) ингибирует циклооксигеназу – ЦОГ. В организме кетопрофен подвергается непрямоу превращению из неактивного R- в активный S-изомер. У человека примерно 10% R(-)-кетопрофена конвертируется в S(+)-изомер [27]. Для обеспечения высокого противоболевого эффекта и безопасности из рацемической смеси был выделен S(+)-изомер – декскетопрофен, который в виде водорастворимой соли является действующим веществом НПВС нового поколения Дексалгина (оригинальный препарат). Декскетопрофен трометамол быстро и полностью абсорбируется после приема внутрь, а максимальная концентрация в плазме крови достигается быстрее, чем у кетопрофена, и составляет 15–45 мин. До 70–80% препарата выводится с мочой в течение первых 12 ч в основном как ацилглюкуроноконъюгат. Отсутствие в моче после приема декскетопрофена R(-)-изомера свидетельствует об отсутствии у человека биоинверсии S(+)-изомера.

Основными побочными эффектами, характерными для декскетопрофена, как и для других НПВС, являются диспепсические явления, редко – эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта. В клинической практике применения декскетопрофена не зарегистрировано синдрома привыкания. Дексалгин выпускается в инъекционной и пероральной (таблетки и гранулы) формах. Раствор для инъекций можно вводить внутримышечно и внутривенно (болюсно и капельно), рекомендуемая инъекционная дозировка для взрослых 50 мг каждые 8–12 ч. При необходимости возможно повторное введение препарата с 6-часовым интервалом. Суточная доза составляет 150 мг. У пациентов пожилого возраста и больных с нарушением функции печени и/или почек терапию следует начинать с более низкой дозировки (50 мг/сут). Декскетопрофен в инъекционной форме предназначен для краткосрочного (не более 2 дней) применения в период острого болевого синдрома. В дальнейшем возможен перевод пациента на анальгетики для приема внутрь. Пероральная форма содержит 25 мг декскетопрофена трометамола и начинает действовать при пероральном приеме в течение 15 мин (гранулы) – 30 мин (таблетки). Эффект продолжается 4–6 ч. Максимальная концентрация при приеме таблетированной формы достигается в среднем через 30 мин. Максимальная суточная дозировка не более 75 мг. Длительность лечения препаратом независимо от способа приема составляет 5 дней. Пероральные формы препарата Дексалгин отпускаются без рецепта.

Декскетопрофен может быть назначен для терапии ХБС умеренной и средней интенсивности у онкологических пациентов в амбулаторной практике, особенно если боль вызвана метастазами в кости скелета или первичной злокачественной опухолью, поражающей костную ткань. Декскетопрофен не вызывает толерантности или физической зависимости, является альтернативным препаратом при плохой переносимости трамадола [5]. При комбинированной терапии с анальгетиками опиоидного ряда декскетопрофен значительно (до 30–45%) снижает потребность в опиоидах.

В систематическом обзоре применения декскетопрофена в клинической практике проанализированы результаты 35 исследований (6 380 пациентов) краткосрочного применения декскетопрофена (3 381 пациент) при острой и хронической боли, который, по крайней мере, был эффективным равно другим НПВС и комбинации парацетамола с опиоидами [28]. Представляется важным, что в 10 из 35 исследований у пациентов были костные боли. В данный обзор вошло исследование декскетопрофена при метастазах в кости. В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании сравнивалась анальгетическая эффективность декскетопрофена и кеторолака у 115 онкологических пациентов с костными метастазами [29].

В конце периода лечения средние значения интенсивности боли в обеих группах были сходными (32 ± 24 мм для декскетопрофена и 40 ± 30 мм для кеторолака; $p = 0,12$). Однако показатели индексов оценки боли в группе декс-

кетопрофена по сравнению с кеторолаком были значительно лучше ($8,5 \pm 2,3$ мм против $9,7 \pm 2,9$ мм соответственно; $p = 0,04$). Разницы по потребности в дополнительных средствах облегчения боли между группами не было.

По итогам систематического обзора клинических испытаний сделаны следующие выводы:

- На различных моделях – скелетно-мышечная боль, боли при онкологических заболеваниях, травме нижних конечностей – была продемонстрирована анальгетическая эффективность декскетопрофена трометамола.
- Декскетопрофена трометамол обеспечивает более быстрое наступление анальгезии у пациентов с посттравматической болью в нижних конечностях и остеоартритами.
- При боли в спине декскетопрофен в дозировке 25 мг был более эффективен и лучше переносился, чем трамадол в дозировке 50 мг, и имел сопоставимую анальгетическую эффективность с диклофенаком в дозировке 75 мг.
- Декскетопрофена трометамол в дозировке 25 мг имел лучший анальгетический эффект при остеоартрите и травмах нижних конечностей, чем рацемический кетопрофен в дозировке 100 мг и диклофенак в дозировке 50 мг [30].

С учетом того, что декскетопрофен является быстродействующим НПВС, был разработан и создан комбинированный препарат, включающий декскетопрофен и опиоид длительного действия трамадол гидрохлорид. Препарат был разработан для создания мультимодальной анальгезии при низких и лучше переносимых дозах, чем у одиночных агентов. Комплексный пероральный препарат содержит декскетопрофен 25 мг и трамадол 75 мг (в России не зарегистрирован). Сочетание двух анальгетиков с разным механизмом действия, взаимодополняющие фармакокинетические профили позволяют достичь и более низкой частоты типичных побочных эффектов каждого класса [31].

Большинство НПВС рекомендуется применять короткими курсами, прежде всего из-за риска желудочно-кишечного кровотечения. В реальной клинической практике пациенты с различными заболеваниями суставов, костей, онкологические пациенты принимают НПВС длительными курсами, обычно на фоне гастропротекции. С целью оценки риска развития кровотечения в верхних отделах ЖКТ при применении новых, более селективных ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению со старыми, неселективными НПВС, было проведено исследование с участием 2 813 пациентов, госпитализированных по поводу кровотечения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), и 7 193 испытуемых групп контроля [32]. Исследование не подтвердило предположение о том, что вещества, более селективно воздействующие на ЦОГ-2, имеют большую клиническую безопасность. Было показано, что риск развития кровотечения в ЖКТ различался у разных НПВС и был дозозависимым. Наивысший риск был связан с приемом кеторолака – 24,7. У более современных НПВС риски были следующими: декскетопрофен – 4,9; мелоксикам – 5,7; рофекоксиб – 7,2. Эти результаты подтверждают хорошие показатели безопасности декскетопрофена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходим поиск лекарственных средств для купирования прорывной боли у больных диссеминированными злокачественными опухолями. Декскетопрофен является быстродействующим НПВС, в исследовании он проде-

монстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость при метастазах в кости. Декскетопрофен может быть использован у ряда онкологических пациентов для купирования прорывной боли на второй ступени «лестницы обезболивания».

Поступила/Received 15.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Cancer Report. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; eds.: B.W. Stewart, P. Kleihues. Lyon: IARC Press, 2003.
- Merskey H., Bugduk N. Classification of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press, 1994.
- Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС, 2012, 568 с. [Danilov A.B., Danilov A.L.B. Pain management. Biopsychosocial approach. M.: АММ PRESS, 2012, 568 p.] (In Russ).
- Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2018. [Kogonia L.M., Voloshin A.G., Novikov G.A., Sidorov A.V. Practical guidelines for the management of chronic pain in cancer patients. *Zlokhachestvennyye Opukholi: Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO # 3s2*. 2018.] (In Russ).
- Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи». 2016, 60 с. http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend. [Clinical guidelines for chronic pain syndrome (CPS) in adult patients in need of palliative care. 2016, 60 p. http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.] (In Russ).
- Паравина Е.В. Обезболивающие препараты в онкологии. *Справочник поликлинического врача*. 2014;10:53-56. [Paravina E.V. Painkillers in oncology. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2014;10:53-56.] (In Russ).
- Zeilhofer H.U., Brune K. Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(9):467-74.
- Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res*. 2000;2(5):379-85.
- Семиглазова, Т.Ю., Филатова Л.В., Криворотко П.В. Качество жизни – важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013;1-2:17-22. [Semiglazova T.Yu., Filatova L.V., Krivorotko P.V. Quality of life is an important criterion for the efficacy of targeted therapy for bone metastasis in breast cancer patients. *Opukholi Zhenskoi Reproktivnoi Sistemy*. 2013;1-2:17-22.] (In Russ).
- Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. Метастатическое поражение костей при солидных опухолях и возможности использования клодроната (Бонефос) в клинической онкологии (обзор литературы). СПб., 1995. 47с. [Moiseenko V.M., Blinov N.N. Metastatic bone damage in solid tumours and the possibility of using clodronate (Bonefos) in clinical oncology (literature review). SPb., 1995. 47p.] (In Russ).
- Xiang J., Hurchla M.A., Fontana F., Su X. CXCR4 Protein Epitope Mimetic Antagonist, POL5551, Disrupts Metastasis and Enhances Chemotherapy Effect in Triple Negative Breast Cancer. *Mol. Cancer Ther*. 2015;12:103-107.
- Nijenhuis M.V., Rutgers E.J. Conservative surgery for multifocal/multicentric breast cancer. *Breast*. 2015;21:161-167.
- Большакова С.А., Хмелевский Е.В., Добровольская Н.Ю. Изменение болевого синдрома при проведении лучевой терапии и введении бисфосфонатов у пациенток с метастатическим поражением костей при раке молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2012;4(12):15. [Bolshakova S.A., Khmelevsky E.V., Dobrovolskaya N.Yu. Changes in pain syndrome during radiation therapy and the administration of bisphosphonates in breast cancer patients with metastatic bone lesions. *Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*. 2012;4(12):15.] (In Russ).
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2015 г. №187н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению». <https://www.rosminzdrav.ru/documents>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 187n On approval of the procedure for the provision of palliative medical care to the adult population] of April 14, 2015. <https://www.rosminzdrav.ru/documents>] (In Russ).
- Stjernsward J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv*. 1988;7:195-208.
- Enting R.H., van der Rijt C.C., et al. Treatment of pain in cancer with systemically administered opioids. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001;19;145(20):950-954.
- Davies A.N., Dickman A., Reid C. et al. the management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur. J. of Pain*. 2009;13:331-338.
- Mercadante S., Portenoy R.K. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. *Pain*. 2016;157(12):2657-2663. Published online: December 2016, www.painjournalonline.com.
- Gómez-Batiste X., Madrid F., Moreno F. et al. Breakthrough cancer pain: Prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J. of Pain and Symp. Manag*. 2002;24:45-52.
- Zeppetella G., O'Doherty C.A., Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J. of Pain and Symp. Manag*. 2000;20:87-92.
- Davies A., Zeppetella G., Andersen S. et al. Multicentre European study of breakthrough cancer pain: Pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur. J. of Pain*. 2011;15:756-763.
- Hwang S.S., Chang V.T., Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain*. 2003;101:55-64.
- Textbook of palliative medicine and supportive care/second edition, 2015. Ed. by Bruera E., Higginson I., Gunten F., Morita T., et al. CRC Press Taylor & Francis Group; 2015:506-511.
- Greco M.T., Corli O., Montanari M. et al. Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients: Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *The Cl. J. of Pain*. 2011;27:9-18.
- Абузарова Г.Р., Лапина С.Е., Сарманаева Р.Р. «Прорывная боль» – новый термин, не новая проблема. *Российский журнал боли*. 2017;3-4(54):8-16. [Abuzarova G.R., Lapina S.E., Sarmanayeva R.R. Breakthrough pain is a new term, not a new problem. *Rossiyskiy Zhurnal Boli*. 2017;3-4(54):8-16.] (In Russ).
- NCCN Guidelines Version 2.2019 Adult Cancer Pain. <https://www.nccn.org>.
- Вознесенский А.Г. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Волгоград, 1999, 186 с. Voznesensky A.G. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Volgograd, 1999, 186 p.] (In Russ).
- Mauleon D., Artigas R., Garsia M.L., Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*. 1996;52(Suppl.5):24-46.
- Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008. Oct 31;8:11.
- Rodríguez M.J., Contreras D., Gálvez R. et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003. Jul;104(1-2):103-110.
- Moore R.A., Gay-Escoda C., Figueiredo R., et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain*. 2015;16:541.
- Laporte J.R., Ibanez L. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-20.